

心房細動に対するクライオバルーンアブレーション  
を用いた永続性のある肺静脈隔離を作成するための  
指標に関する臨床的検討

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

渡邊 隆大

修了年 2020 年

指導教員 奥村 恭男

心房細動に対するクライオバルーンアブレーション  
を用いた永続性のある肺静脈隔離を作成するための  
指標に関する臨床的検討

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

渡邊 隆大

修了年 2020 年

指導教員 奥村 恭男

目次	
概要	p 1-2
略語一覽	p 3
緒言	p 4-13
研究	p 14-30
謝辭	p 31
表	p 32-40
図	p 41-52
引用文献	p 53-57
研究業績	p 58-64

## 【概要】

### 背景：

心房細動（AF：atrial fibrillation）に対し、高周波カテーテルアブレーションで肺静脈前庭部へ数珠状に焼灼する肺静脈隔離術（PVI：pulmonary vein isolation）は確立された治療法である。近年、冷却により接している組織を壊死させるクライオバルーンが開発された。クライオバルーンアブレーションは一回の冷却凝固で肺静脈を一括隔離するアブレーション機器であり、通常の一ポイントポイントで PVI を行う高周波カテーテルアブレーションよりも簡易に PVI を行うことが可能である。したがって、術時間が短く、術者間や施設間の成功率に差がないことがクライオバルーンアブレーションの特徴であると言える。慢性期 AF 再発率は高周波カテーテルアブレーションと同等であると報告されている。しかしながら、クライオバルーンアブレーションによる PVI の際に急性期肺静脈再伝導（early pulmonary vein reconnection：EPVR）が一定の頻度で生じることが報告されている。このような場合、バルーンによる追加の冷却凝固や EPVR への通常の高周波カテーテルアブレーションによる追加焼灼が必要になり、術時間が延長し、さらには合併症頻度の増加に繋がる可能性がある。したがって、EPVR を引き起こす要因を明らかにすることは、クライオバルーンアブレーションの PVI 成功率、安全性を上昇させる上で重要な臨床的課題であると言える。

### 目的：

本研究は、クライオバルーンアブレーション中の良好な冷却凝固巣を反映するバルーン内の温度や肺静脈壁厚を反映する双極電位波高に注目し、各指標と EPVR の関連性を調査し、EPVR を引き起こす要因を明らかにすることを目的とした。さらに EPVR や温度指標などのこれらの要因が慢性期の再発にどのような影響を及ぼすかについても検証を行った。

### 方法：

まず、初回のクライオバルーンアブレーションによる PVI を施行した AF 患者 130 例を対象に、クライオバルーンの冷却温度、PVI までの時間と EPVR の関連性および慢性期再発との関係を検討した。次に術前の洞調律中の双極電位波高によりカラーリングした三次元双極

電位画像 (voltage map) を施行した AF 患者 54 例を対象に、患者側の要因である双極電位波高と EPVR の関連性および慢性期再発との関係も調査した。voltage map 上で各肺静脈を上下左右の 4 分割し、症例 1 例あたり 16 区域とし EPVR を評価した。

#### 結果：

EPVR は対象患者 130 例中 61 例 (47%)、肺静脈 518 本中 86 本 (17%) に認められた。EPVR 群では、すべての冷却時相で非 EPVR 群より有意にバルーン内温度は高値を呈した (冷却開始 30 秒,  $-27 \pm 5.7^\circ\text{C}$  対  $-31 \pm 5.5^\circ\text{C}$ ,  $P < 0.0001$ ; 60 秒,  $-36 \pm 5.6^\circ\text{C}$  対  $-41 \pm 5.4^\circ\text{C}$ ,  $P < 0.0001$ ; 最低温度,  $-41 \pm 7.4^\circ\text{C}$  対  $-49 \pm 7.0^\circ\text{C}$ ,  $P < 0.0001$ )。EPVR 群は非 EPVR 群と比較し、有意に PVI までの冷却時間を長く要した ( $90 \pm 50$  秒 対  $52 \pm 29$  秒,  $P < 0.0001$ )。EPVR 群と非 EPVR 群で慢性期再発率に差は認められなかった (8/69 [13%] vs. 9/61 [15%],  $P = 0.75$ )。

voltage map による検証では、EPVR は対象患者 54 例中 17 例 (31%) に認められた。また、EPVR は 864 区域中 28 区域 (3%) に認め、右下肺静脈下面区域に多く認めた (14/28 [50%])。EPVR 区域と非 EPVR 区域では、双極電位波高に差は認められなかった ( $2.19 \pm 1.14$  対  $2.37 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.45$ )。慢性期成績は、慢性期再発群と非再発群で双極電位波高に差を認めず ( $2.05 \pm 0.60$  mV 対  $2.50 \pm 0.60$  mV,  $P = 0.09$ )、EPVR の有無とも関係がなかった (12% 対 11%,  $P = 1.00$ )。

#### 結語：

本研究では、クライオバルーンアブレーションでの冷却各時相におけるバルーン内温度の上昇と PVI まで時間延長が、EPVR の予測因子となることを明らかにした。また、双極電位波高と EPVR との関連性が見られなかったが、手技的にバルーン留置が比較的困難な右下肺静脈に EPVR を認めることが多かった。

## 略語一覧

---

AF	atrial fibrillation	心房細動
PAF	paroxysmal AF	発作性心房細動
PerAF	persistent AF	持続性心房細動
CAF	chronic AF	永続性心房細動
DOAC	direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
QOL	quality of life	生活の質
PVI	pulmonary vein isolation	肺静脈隔離術
EEPVI	extensive encircling PVI	広範両側肺静脈隔離術
EPVR	early pulmonary vein reconnection	急性期肺静脈再伝導
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
DC	dormant pulmonary vein conduction	潜在性肺静脈伝導
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the curve	曲線下面積

---

## 【緒言】

### 心房細動とは：

心房細動（atrial fibrillation：AF）は、心電図学の黎明期より認識され、現在でも最も罹患率の高い不整脈の一つであり common disease として知られている。日本循環器学会の40歳以上を対象に行った2003年の健康診断の疫学調査では、AF患者は100万人、有病率は総人口の0.79%と推定されている。年齢別の有病率は、70歳代で男性3.4%、女性1.1%、80歳以上で男性4.4%、女性2.2%と、加齢とともに増加し、今後の社会の高齢化に伴い2050年には総人口の約1.1%（107万人）を占めると報告されている<sup>1</sup>。AFは、心原性脳梗塞や心不全をはじめとする重篤な合併症を引き起こし、死亡率の上昇だけでなく、近年では認知症やフレイルなどとも関連することが示されている<sup>2</sup>。したがって、未曾有の超高齢社会を迎えている本邦において、AFの予防や管理は、臨床的な重要課題の一つとなっている。AF発症の危険因子は前述の加齢のみならず、僧帽弁狭窄症などの弁膜症性心疾患、虚血性心疾患や心不全、甲状腺機能亢進症と言われている。また近年では、生活習慣の欧米化に伴い高血圧、糖尿病、肥満などのメタボリック症候群や慢性腎臓病、飲酒との関連も明らかとなっている<sup>3</sup>。

### AFの分類：

AFは持続時間の長さにより、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）、長期持続性（long-standing persistent AF：Long PerAF、1年以上持続するもの）、永続性（chronic AF：CAF、電气的あるいは薬理的に除細動不可能なもの）の subtype に分類される。年間約5～8.6%、5年で約25%のPAFがCAFに移行すると報告されている<sup>4</sup>。

### AFの発症機序：

Haïssaguerreらにより、PAFは肺静脈内に存在する起源より発生していることが報告されている<sup>5</sup>。彼らは、AF起源の94%が肺静脈内であったことを示す一方で、多くの症例で複数

の起源が同一もしくは異なる肺静脈内に存在することも示した。さらに、肺静脈内の起源は、左上>右上>左下>右下の順に多いことが認められた。また Jaïs らは肺静脈から AF が発生する理由を、以下のような機序であると報告している<sup>6</sup>。PAF 例では潜在的に左室拡張障害が存在し、このため左房-左室の流入障害を来し、その結果左房に圧負荷がかかる。この左房内圧負荷が左房の縦方向への伸展と肺静脈の拡張を引き起こし、肺静脈内での異常興奮の発生を促進すると考えられている。このような肺静脈を主たる起源とした上室性期外収縮により AF は誘発され、次に心房筋の不応期の短縮や伝導障害といったイオンチャネルの変化に代表される電氣的リモデリングが生じる。その変化は可逆的であるが、心房細動に曝露されている期間が数週間に及ぶと組織学的に線維化が生じ、不可逆的な構造的リモデリングに移行する。AF 発症早期である PAF の時期では、電氣的リモデリングの関与が大きいですが、AF が進行するにしたがって構造的リモデリングの寄与が大きくなり、次第に PerAF となっていく。構造的リモデリングで生じる心房間質の線維化が進行すると、リエントリーの維持基盤がより複雑かつ強固となり、肺静脈から、肺静脈前庭部、左房心筋にリモデリングが及び、リエントリー発症の素地が形成される<sup>7</sup>。また、CAF の発症機序は左房本体の関与するリエントリーとされているが、多数の起源が同時に存在する機序も考えられている。

## AF の治療：

AF に対しては、まずは心原性脳梗塞の予防が最も重要である。従来から使用されている抗凝固薬であるワルファリンは、現在トロンビン阻害剤、Xa 阻害剤に代表される直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant : DOAC）に代わられつつある。AF そのものの治療には、薬物療法として抗不整脈薬やカテーテルアブレーションで洞調律を目指すリズムコントロールと、AF のまま心拍調節のみ行うレートコントロールがある。かつては生理的な洞調律に復帰させるリズムコントロールがレートコントロールより予後改善効果が期待できると考えられていたが、薬剤によるリズムコントロールとレートコントロールを比較した AFFIRM 試験<sup>8</sup>、RACE 試験<sup>9</sup>、STAF 試験<sup>10</sup>では、生命予後や心血管イベントに差は認めら



れなかった。また、日本人を対象としたレジストリ研究である J-RHYTHM 試験においても同様の結果であった<sup>11</sup>。さらに、左室駆出率が 35%以下と低下した心不全を合併した AF においても、AF-CHF 試験で両治療に生命予後、心血管イベントといった臨床的事象に有意な差がないことが示された<sup>12</sup>。これらの結果は、洞調律を維持するメリットが、抗不整脈薬を使用することによる副作用により相殺されてしまったためと考えられる。実際に、AFFIRM 試験のサブ解析では、洞調律維持を行うことがハザード比 0.54 で死亡率の低下に寄与している一方で、洞調律維持のための抗不整脈薬の使用はハザード比 1.41 と、逆に死亡率への悪影響を示唆する<sup>13</sup>。以上のように、リズムコントロールはレートコントロールに対して予後改善効果に有意な差がないことが示された。しかしながら、J-RHYTHM 試験を含めた多くの試験で、リズムコントロールはレートコントロールに比し、有症候性 PAF 例の生活の質 (quality of life : QOL) の改善で勝る結果が得られている<sup>11</sup>。

上述の大規模臨床比較試験は、あくまで抗不整脈によるリズムコントロールの優越性がないことを証明したものである。しかしながら、抗不整脈薬の副作用を最小限に抑えることができるカテーテルアブレーションは、予後改善を含めた効果を期待できる可能性がある。実際にカテーテルアブレーションと抗不整脈薬との有効性を比較したメタ解析では、カテーテルアブレーションの有効性が抗不整脈薬の有効性に比べ有意に高く、カテーテルアブレーションによる心タンポナーデ、肺静脈狭窄、穿刺部合併症などの有害事象の出現率は、抗不整脈薬による胃腸障害、末梢神経障害、甲状腺機能障害などの有害事象の出現率より低く安全面でも優れていることが示されている<sup>14</sup>。また、カテーテルアブレーションが医療費の節約にも寄与する報告もされている<sup>15</sup>。CASTLE-AF 試験で AF を合併した低心機能合併心不全患者において、AF に対するカテーテルアブレーション群は、薬物治療群と比較して生命予後の改善と心不全悪化による入院の抑制を認めた<sup>16</sup>。一方、CABANA 試験で、AF に対するカテーテルアブレーション群と薬物療法群を比較し、死亡、脳卒中、重大な出血などの主要評価項目で、有意差は認めなかった<sup>17</sup>。しかしながら、この試験でも AF に対するカテーテルアブレーション群は薬物治療群と比較して、QOL を有意に改善する結果も示した<sup>18</sup>。こ

これらの臨床試験の結果から、カテーテルアブレーションによる脳梗塞や心血管イベントの抑制、ひいては生命予後の改善効果が示唆されつつある。

#### 高周波カテーテルアブレーションの原理：

高周波カテーテルアブレーションは、高周波発生装置、アブレーションカテーテル、患者に貼られた体表対極板で構成される。高周波カテーテルアブレーションは、高周波電流が組織を通過するときに発生する熱を利用して、焼灼巣を形成する。具体的には、カテーテルを心筋組織に接触させ、カテーテル先端電極と体表対極板との間に高周波発生装置から高周波電流を流す。カテーテル先端電極に接した心筋組織中の分子、電子が攪拌されて摩擦熱を生じ、発生した熱エネルギーにより心筋が焼灼される。通電開始後約 10 秒程度でカテーテル先端に近接した心筋組織が 50～60℃まで上昇し、不可逆性の焼灼壊死巣を形成する。

#### AF への高周波カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離：

前述のように、AF 起源の約 90%は肺静脈内に存在することが臨床的に示されたことから、肺静脈内の AF 起源となる上室性期外収縮に対してポイントで高周波カテーテルアブレーションを行う方法がまず考案された。Haïssaguerre や Chen らは、PAF 例で肺静脈内に存在する AF 発症時の心房波よりも先行する明瞭な肺静脈電位を指標にアブレーションを行い、急性期成功率が 80%前後と比較的良好であると報告したが<sup>5,19</sup>、その後の検討により慢性期の再発率は 50～70%と高率であることが明らかになった。再発の理由として、AF 起源は 1 箇所からではなく複数箇所が存在する可能性やアブレーションが不完全であったことが考えられた。さらに、この方法では術後合併症として高度の肺静脈狭窄が生じ、時に肺高血圧に至る例があることが報告された。そのため、これらの問題を解決する方法として、Haïssaguerre らは肺静脈入口部と肺静脈左房間の接合部にアブレーションし、肺静脈を左房から電氣的に隔離する肺静脈隔離術（pulmonary vein isolation : PVI）を考案した<sup>20</sup>。この方法により、PAF 症例の慢性期再発率は 30%まで改善した。このように PAF の機序は肺静脈内の focal

mechanism であるため、肺静脈の入口部レベルで隔離をすれば十分であるが、PerAF では肺静脈の入口部より外側の前庭部や左房本体に心筋障害が及ぶため、入口部レベルでの隔離のみでは不整脈基質が残存する。そのため、両側肺静脈を上下一括で大きく隔離し、肺静脈を電氣的に隔離する広範両側肺静脈隔離術（extensive encircling PVI : EEPVI）が広く行われるようになった。初期治療として抗不整脈薬治療と EEPVI によるカテーテルアブレーション治療を比較した試験における洞調律維持率は、抗不整脈薬治療群が 22~37%に比べ、アブレーション群で 86~87%と有意に高い結果が報告されている<sup>21, 22</sup>。しかしながら、AF に対する PVI 後の洞調律維持率は AF の病型により大きな差が認められる。PAF に対する PVI 後の治療成績は前述のように良好であるが、持続期間が長いほど洞調律維持効果は低下し、PerAF に対する PVI 後の洞調律維持率は 39%と低い<sup>23</sup>。このため、PerAF に対しては PVI に加え左房内線状焼灼法や左房内の分裂電位や左房内電位を高速フーリエ変換し解析した dominant frequency を指標とした左房本体に対する追加アブレーションが考案された。しかしながら、STAR AF II 試験で PerAF に対して追加アブレーションした群は PVI 単独群と比較し、治療成績に有意差がないことが報告された<sup>24</sup>。今後、PerAF に対する最適な治療方法の確立には、さらなる研究が必要と考えられている。

#### クライオアブレーションの原理：

クライオアブレーションは高周波カテーテルアブレーションと異なる機序で細胞壊死を形成する。クライオアブレーションによる冷却で、-20℃以下に比較的緩徐に冷却されると、細胞外液凍結に伴う浸透圧上昇により細胞内の脱水が生じ、細胞膜の破壊に伴う細胞壊死を引き起こす。-40℃以下の急速冷却では、細胞内液も凍結し氷晶が形成され、細胞内小器官が破壊されることで細胞壊死となる。また、血管内皮障害により血小板凝集や血栓形成や血管の収縮による血流停止により局所の虚血が生じ、組織壊死が発生する。さらに、解凍過程で細胞内外の氷の再結晶化や血管透過性の亢進と浮腫も細胞壊死に関連している。

## クライオバルーンアブレーションによる PVI :

クライオバルーンカテーテルは、シャフト（ポリエーテルブロックアミド製、全長 95 cm、太さ 10.5 Fr）と、シャフト先端から 13.5 mm の位置に配置された 2 重構造のクライオバルーン（内側ポリエチレン製、外側ポリウレタン製、拡張時バルーン径 28 mm）とで構成されている。クライオバルーンカテーテルは 12 Fr の可変型シース内に格納され、左房内へカテーテルを留置される。また、カテーテルのシャフトはセントラルルーメン構造となっており、このルーメン内に電極付リング状カテーテルを挿入する（図 1）。このリング状カテーテルをクライオバルーンカテーテル先端から先行させ操作することで、肺静脈入口部へクライオバルーンカテーテルを安全に留置することが可能となっている。また同時に肺静脈内の電位も記録可能であり、肺静脈入口部の心筋が豊富な左右上肺静脈の多くは、冷却中の肺静脈隔離も確認できる。

冷却の際、冷却開始とともに冷却剤（気化した液化亜酸化窒素）がクライオバルーンカテーテルに接続された冷却アブレーション装置であるクライオコンソールから注入される。冷却剤がバルーン内の 8 つの噴射口（バルーン赤道面からやや遠位端に配置）から噴射され、バルーンの赤道面から遠位側全体が半球状に均一に冷却される。バルーン内の温度は、バルーン内の近位部に配置された温度計で計測される。冷却開始から 30 秒で、急峻にバルーン内温度が低下する。そこから 60 秒までに、バルーン内温度は緩徐に低下する。60 秒以後のバルーン内温度は、さらに緩徐に低下するか、もしくはそのままプラトーとなり、180 秒で冷却は終了する。冷却後、バルーンは自然に復温する。冷却中に肺静脈内に留置したリング状カテーテルで肺静脈内電位が観察可能な場合、冷却中の肺静脈隔離の有無を確認する（図 1）。また、肺静脈狭窄が生じてしまう危険性があるため<sup>25</sup>、各肺静脈への冷却は基本的には 1 回で済ませる必要がある。クライオバルーンアブレーション中のバルーン内温度と時間の関係を図 2 に示す。

前述のように高周波カテーテルアブレーションを用いた PVI は確立されている。しかしながら、高周波カテーテルアブレーションは、先端が数 mm のカテーテルで広い肺静脈前庭

部を線状に焼灼巣を作成するため、術時間がかかる。さらにカテーテルを組織に圧着させる操作が難しく、確実な焼灼巣を形成するには熟練を要し、術者・施設間での成績の差も大きい。一方、クライオバルーンアブレーションは、冷却によりカテーテルと組織が圧着するため、カテーテルの操作が簡便であり、高周波カテーテルアブレーションほど熟練を要せずに確実な壊死巣を形成できると考えられる(図3)。これまでに、クライオバルーンアブレーションのラーニングカーブは高周波カテーテルアブレーションのラーニングカーブと比較し急峻であり、術者間・医療機関間のPVIの成績に差がつきにくいことが報告されている<sup>26</sup>。また、1回の操作で1本の肺静脈の隔離ができるため、術時間が短縮される<sup>27</sup>。クライオアブレーションによる冷却凝固巣は、高周波カテーテルアブレーションによる焼灼巣と比較し、その境界が明瞭で均一な線維組織となり、穿孔や食道損傷のリスクが低くなる可能性が指摘されている。また、高周波カテーテルアブレーションの場合、心内膜傷害が起こることで同部位に血栓形成性が亢進する。一方、クライオアブレーションの場合は、心内膜細胞が温存されるため、血栓形成性は高周波エネルギーの場合よりも有意に低いとされている<sup>28</sup>。Cardosoらにより、周術期合併症のなかでも致命的になりうる心タンポナーデの頻度は、高周波カテーテルアブレーションと比較しクライオバルーンアブレーションでは有意に低いと報告されている<sup>29</sup>。その一方で、クライオバルーンアブレーションでは、肺静脈狭窄<sup>25</sup>や横隔神経麻痺<sup>30</sup>などの合併症に注意する必要がある。このように、クライオバルーンアブレーションは高周波カテーテルアブレーションでの課題を克服しつつある。Packerらが報告したSTOP-AF試験では、AFに対するクライオバルーンアブレーションと抗不整脈薬による治療効果について比較検討され、クライオバルーンアブレーションによるPVI後約1年の洞調律維持率が70%であるのに対して、抗不整脈薬による治療は7%であり、有意に高い結果であった<sup>31</sup>。さらにKuckらにより、薬剤抵抗性のPAFに対するPVIは、高周波カテーテルアブレーションとクライオバルーンアブレーションを比較し、同等の成績であることが報告されている<sup>27</sup>。これら臨床データの集積から、近年、AFに対するクライオバルーンアブレーションによるPVIは世界的に広く普及した。

## AF に対する高周波カテーテルアブレーション治療後再発：

AF に対する高周波カテーテルアブレーションによる PVI 後の洞調律維持率は、AF の病型により異なる。Cappato らの報告では、PAF に対する PVI 後の洞調律維持率は 84.0%なのに対して、PerAF や Long PerAF の場合の洞調律維持率は、それぞれ 74.8%、71.0%と低く、持続期間が長くなるほど洞調律維持率は低下する<sup>32</sup>。PVI 後の AF 再発時に肺静脈伝導を確認すると、約 80%の症例に慢性期肺静脈再伝導を認めることが報告されている<sup>33-35</sup>。これは、急性期には隔離されていた肺静脈が炎症、浮腫から回復した後に左房-肺静脈間に再伝導が生じるためと考えられる。そのため、左房-肺静脈間の再伝導を抑制する恒久的な焼灼巣を形成することで、PVI の成功率を高くすることが可能となる。

PVI 後の急性期 failure の指標である急性期肺静脈再伝導 (early pulmonary vein reconnection: EPVR) は、肺静脈前庭部へアブレーションを行っても左房-肺静脈間の伝導を認める残存肺静脈電位、PVI により肺静脈の電氣的隔離を確認後、時間経過により左房-肺静脈間に再伝導を認める自然肺静脈再伝導、そしてアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) を急速静注した際に出現する潜在性肺静脈伝導 (dormant pulmonary vein conduction : DC) を総じて定義される。Macle らの報告では、DC に対して追加焼灼を行うことで、AF の慢性期再発を抑制し得たとしている<sup>36</sup>。その一方で、従来の PVI 単独群と PVI に加え DC への追加を行った焼灼群とを比較した試験では、慢性期再発率に差を認めなかった<sup>37, 38</sup>。このため、DC への追加焼灼の臨床的意義は議論が分かれている。PVI 後の EPVR の要因は、術者側の要因と患者側の要因に分けられる。術者側の要因はその技術に大きく依存するが、術者の技術をサポートするため、心臓の三次元的な解剖学的情報と電位情報を同時に記録可能とする三次元マッピングシステムが開発された。これにより、個体差のある複雑な心臓と肺静脈の形態とカテーテルの位置を術者が把握することが可能となり、成功率は飛躍的に上昇した<sup>39</sup>。さらに、カテーテル先端の組織との接触の程度を圧力 (contact force) として客観的に評価可能となり、安全性と有効性の両方が向上している<sup>40-43</sup>。このように、技術の進歩により術者側の要因は改善している。しかしながら、手技の質の向上には、術者側の因子の改善だけで

は不十分である。これまでに我々は、患者側の要因である肺静脈前庭部壁厚と DC が関係していることを報告している<sup>44</sup>。また、肺静脈前庭部壁厚と同部位の双極電位波高が正の相関関係があることを解明している<sup>45</sup>。これに加え、上記のように向上した技術を応用し、患者側の要因である肺静脈前庭部壁厚が厚く双極電位値が高い部位に対して、焼灼因子を調節することにより DC の出現を抑制することも報告している<sup>45,46</sup>。

### AF に対するクライオバルーンアブレーションによる PVI 後の EPVR および本研究の目的に至る経緯：

このように高周波カテーテルアブレーションによる PVI 後の EPVR を引き起こす要因や慢性期再発との関係については、先行研究が実施されている。その一方で、新技術であるクライオバルーンアブレーションによる PVI 後の EPVR を引き起こす要因は十分に検討されていない。クライオバルーンアブレーションによる PVI の成功の可否は、バルーンと肺静脈前庭部壁への適切かつ良好な圧着が重要因子の一つである。バルーンが適切に肺静脈に圧着していると、前述の図 2 ように冷却開始から 30 秒で、急峻にバルーン内温度が低下する。そこから 60 秒までに、バルーン内温度は緩徐に低下する。60 秒以後のバルーン内温度は、さらに緩徐に低下するか、もしくはそのままプラトーとなる。この温度-時間関係が重要であり、クライオバルーンアブレーションによる PVI の成功の可否に影響する。しかしながら、このバルーン内温度と EPVR の詳細な関係は十分には検討されていない。欧米の報告によると最低温度-50°C程度が至適冷却温度との報告があるが<sup>47,48</sup>、これらのデータが体型の異なる日本人においても適応可能か否かは不明である。さらに十分な組織圧着が得られたとしても、患者側の要因である肺静脈前庭部壁厚を反映する双極電位波高が高い場合、十分な冷却凝固が得られない可能性もある。実際に当施設の以前の報告で各肺静脈の壁厚は異なり<sup>46</sup>、上下肺静脈間の carina 領域は肺静脈前庭部壁が他の領域より厚いため、EPVR を起こす可能性がある。しかしながら、クライオバルーンアブレーションによる PVI では上下肺静脈間の carina 領域では冷却凝固がオーバーラップする。そのため、高周波カテーテルアブレーション

ションの結果をそのまま適応することはできないであろう。したがって、各肺静脈間における良好な冷却凝固を行うための至適バルーン内温度の相違を検証する必要がある。このEPVRを認めた場合、臨床的に以下に示すいくつかの不利益が生じる。EPVRを引き起こした部位への追加通電を行うため、通常の高周波カテーテルや専用のクライオカテーテルを使用する必要があり、結果的に術時間も延長する。さらに追加焼灼により、肺静脈狭窄や横隔神経麻痺などの合併症の発生頻度が上昇する可能性も考えられる。したがってEPVRは、医療経済的な負担や合併症を起こす可能性が増加するばかりでなく、バルーンのみで簡易で短時間の術時間で行うことができるというバルーン本来の目的が失われることに繋がる。

したがって、EPVRを引き起こす要因を明らかにすることは、クライオバルーンアブレーションによるPVIの成功率、安全性を上昇させる上で重要な臨床的課題であると言える。



## 【研究目的】

本研究は、クライオバルーンアブレーションによる PVI における急性期 failure の指標である EPVR の要因を探求すべく、以下の二つの研究を行った。

- ① クライオバルーンアブレーションによる PVI 中の、冷却中の各時相（30 秒，60 秒，PVI 時，最低温度到達時）でのバルーン内温度，PVI されるまでの冷却時間，肺静脈入口部径，バルーンと肺静脈入口部の閉塞の程度と EPVR の関連性を検討した。また，慢性期再発に関与する因子についても検討を行った。
- ② 患者因子である肺静脈前庭部壁厚を双極電位波高から推測し，EPVR との関係を検討した。

## 【対象および方法】

### 対象患者：

研究①は2014年9月～2017年6月に当院でクライオバルーンアブレーションによるPVIを施行した連続130例のAF患者（平均年齢：64.2±9.9歳，男性：90例，PerAF：46例）を対象とした。PVI後，観察期間中（中央値13.4か月 [7.1-25.0]）の慢性期再発を確認した。研究②では2016年6月～2018年6月に当院でクライオバルーンアブレーションによるPVIを施行し，術前に洞調律中の左房－肺静脈の双極電位三次元画像を施行したAF患者54例（平均年齢：63±11歳，男性：41例，PerAF：16例）を対象とした。54例中31例は研究①での患者であった。PVI後，観察期間中（中央値11.8か月 [5.2-18.6]）の慢性期再発を確認した。本研究は日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認（整理番号：RK-170314-7）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。

### 患者背景：

患者背景各要素を下記のように定義した<sup>49</sup>。

心不全：左室駆出率40%未満，New York Heart Association分類Ⅱ度以上，もしくは3～6か月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合。

高血圧症：血圧140/90 mmHgもしくはその既往，降圧薬内服。

糖尿病：日本糖尿病学会の診断基準<sup>50</sup>を満たした場合，または糖尿病治療薬を使用中の場合。

脳卒中：以前の脳虚血（脳梗塞と一過性脳虚血発作）の既往。

血管疾患<sup>49,51</sup>：心筋梗塞の既往，大動脈プラークおよび末梢動脈疾患の既往。

### 心エコー図検査：

心エコー図検査をアブレーション2週間前に施行した。標準的な測定項目に加え，Teichholz法で左心室駆出率を測定し，傍胸骨左室長軸像で左房径，四腔断面像の左房短径お

よび長径を用いて Ellipse 法にて左房容積 (Left atrium volume : LAV) を測定した。

#### 電気生理学的検査及びカテーテルアブレーション：

右大腿静脈からロングシース (SL-0, Abbott Laboratories, Abbott, IL, USA) を挿入後、心房中隔穿刺を施行し、左房内にリング状マッピングカテーテル (Inquiry AFocus II EB, Abbott) を留置した。EnSite Velocity™ Cardiac Mapping (Abbott) を使用し、20 極のリング状マッピングカテーテルで、左房-肺静脈の三次元画像を作成した。研究②の対象患者 54 例においては、洞調律中の左房-肺静脈の三次元双極電位画像 (voltage map) も作成した。voltage map 上で各肺静脈を上下左右の 4 分割し、症例 1 例あたり 16 区域とした (図 4)。過去の報告と同様に、それぞれ 1 区域内で肺静脈入口部に最も近接している 3 箇所の変極電位波高 (mV) を測定し、それらの平均値を各区域の変極電位波高とした<sup>45</sup> (図 5)。アーチファクトなどによって電位が明瞭でない場合は解析から除外した。また、各区域の変極電位波高の平均値を、患者毎の左房-肺静脈 bipolar voltage (mV) とした。

次に、左房内に挿入したロングシースをクライオバルーン専用のシースに入れ替えた。専用シースからバルーンカテーテルセントラルルーメン用リング状電極カテーテル (Achieve, Medtronic) を内蔵したクライオバルーンカテーテル (Arctic Front Advance™ Cardiac CryoAblation Catheter System, Medtronic) を挿入し、左房内にクライオバルーンカテーテルを留置した。カテーテル先端からリング状カテーテルを先行させ、標的肺静脈にクライオバルーンカテーテルを進めた。肺静脈入口部付近やや左房側でクライオバルーンを拡張し、肺静脈入口部にカテーテルを進めバルーンを圧着させた。その後、肺静脈入口部のバルーンでの閉塞を造影剤で確認後、冷却を開始した。各肺静脈での冷却時間は 180 秒、1 回行った。リング状電極カテーテルで肺静脈内電位が確認出来た場合、冷却中の肺静脈電位を注意深く観察した。

冷却直後にセントラルルーメン用リング状電極カテーテルで残存肺静脈電位をそれぞれの肺静脈で確認した。全肺静脈冷却の 30 分後に再度リング状マッピングカテーテルで自然

肺静脈再伝導の有無を確認した。これらが確認された場合、高周波カテーテル (FlexAbility, Abbott) で追加焼灼し、PVI を完成させた。残存肺静脈電位、自然肺静脈再伝導の有無に関わらず、すべての症例でその後、ATP 30 mg を急速静注し、DC の有無を確認した。DC が出現した場合は、DC が消失するまで高周波カテーテルで追加焼灼を行った。残存肺静脈電位、自然肺静脈再伝導および DC のいずれかを認めた場合、EPVR が存在すると定義した。また、1 症例中 1 箇所でも EPVR があった場合を、EPVR 群の症例と定義した。

#### バルーン内温度：

バルーン内の温度を、冷却開始から 30 秒、60 秒時点、最低温度、PVI 時点で記録した。また、PVI までの時間、バルーン冷却終了後 0°C までの復温時間も加えて測定した (図 2)。各測定項目の説明を以下に記す。

- ・冷却開始から 30 秒 ( $T_{30}$ )、60 秒 ( $T_{60}$ )、最低 ( $T_{\min}$ ) のバルーン内温度  
→ これら 3 つの温度は低値であるほど、バルーン圧着の良好さを反映する。
- ・セントラルルーメン用リング状電極カテーテルにて肺静脈電位が観察できる症例については、PVI された時点の温度 ( $T_{\text{PVI}}$ )、および冷却時間 (Time-to-PVI)  
→ Time-to-PVI が短いほど、良好なバルーン圧着が得られ、容易に冷却凝固に至ったかを反映する。  
→  $T_{\text{PVI}}$  は Time-to-PVI に影響されるが、高値であるほど左房-肺静脈間の組織が容易に冷却凝固に至ったかを反映する。
- ・冷却終了からバルーン内温度が 0°C になるまでの復温時間 (Thaw-time)  
→ Thaw-time が長いほど、バルーン圧着の良好さを反映する。

また、肺静脈毎の PVI までに要する因子を解明するために、非 EPVR 群内の  $T_{\text{PVI}}$  と Time-to-PVI を肺静脈間で比較した。

#### クライオバルーンによる肺静脈入口部閉塞の程度：

クライオバルーンによる肺静脈入口部の閉塞を確認するため造影剤を使用した。クライオバルーンを肺静脈入口部に留置した上でバルーン先端から造影剤の注入を行い、造影剤が左房内には漏出せず肺静脈内に留まっている場合を、肺静脈入口部の完全閉塞と判断した。造影剤が左房内へ漏出した場合を、肺静脈入口部の不完全閉塞と判断した（図 6）。

#### 肺静脈入口部径：

術前に施行した CT 画像をもとに作成した、EnSite Velocity™ Cardiac Mapping 上の三次元再構築画像の肺静脈入口部の最大径と最小径を測定した（図 7）。

#### クライオバルーンアブレーションによる PVI 後の長期成績：

抗不整脈薬と抗凝固薬はアブレーション 3 か月以降に、医師の判断で中止した。全ての患者は、術後 2 週間、1 か月、3 か月、6 か月、6 か月以降は 1～3 か月に 1 回の外来通院を継続した。自覚症状がある場合、携帯型心電図を施行した。また、3 か月から 6 か月時点、12 か月時点、それ以降の 12 か月毎に 24 時間 Holter 心電図を施行した。慢性期再発の定義は、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 または心房頻拍を認めた場合であるが、過去の報告と同様にアブレーションによる炎症の影響が残存する術後 3 か月未満をブランキング期間とし、同時期の再発は除外した<sup>52,53</sup>。

#### 統計学的解析：

連続変数は平均値±標準偏差で示した。対象患者を EPVR の有無で二群に分割し、正規分布している連続変数の二群間比較には Student t 検定、非正規分布である連続変数の二群間比較には Mann-Whitney U 検定を用い、カテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定または Fisher の直接確立検定により解析した。EPVR 群と非 EPVR 群のそれぞれの群内で、T<sub>PVI</sub> と Time-to-PVI を左上肺静脈、左下肺静脈、右上肺静脈、右下肺静脈の 4 群間で分散分析（analysis of variance : ANOVA）した。ANOVA で有意であった場合に、Turkey-Kramer 法を用いて事後

解析 (post hoc analysis) を行った。EPVR の予測因子は、二群間の検定で有意であった因子 (65 歳以上 [対 65 歳未満], 性別, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, 左房径) を Stepwise 多変量解析に投入し解析した。EPVR の出現を予測する各パラメーターの最適閾値は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線から算出した。各肺静脈最大径と各時相におけるバルーン内温度の関連は、単回帰分析で解析し、有意性のある項目を、ピアソンの相関関係で示した。慢性期フォローにおける AF 非再発率は、Kaplan-Meier 法で解析し、EPVR 患者と非 EPVR 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 11 software (SAS institute, Cary, North Carolina) と MedCalc for Windows version 13.1.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) を使用した。

## 【結果】

研究①で対象となった130例の患者背景を表1に示す。クライオバルーンアブレーションによるPVIは、518本（4本×130例、うち2本は左肺静脈共通管）に施行された。このうち、502本（97%）の肺静脈でバルーン内温度の観察が可能であった。EPVRは対象患者130例中61例（47%）、肺静脈518本中86本（17%）に認められた。EPVRの内訳は、残存肺静脈電位が40例（31%）、66本（13%）の肺静脈に認められ、自然肺静脈再伝導が12例（1%）、肺静脈13本（3%）、DCが21例（16%）、肺静脈23本（5%）で認められた。

### 患者背景：

研究①のEPVR群と非EPVR群の患者背景を表1に示す。EPVR群では非EPVR群と比較し、男性が多く（79%対女性61%、 $P=0.028$ ）、65歳未満が多く（57%対65歳以上33%、 $P<0.01$ ）、PerAFが多く（44%対PAF28%、 $P=0.047$ ）、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreが低かった（ $1.8\pm 0.2$ 対 $2.4\pm 0.2$ 、 $P=0.014$ ）。Stepwise多変量解析では、65歳未満が最も強くEPVRに関連していた（Odd ratio [OR] 2.69, 95% confidence interval [CI] 1.13-5.56,  $P=0.0057$ ）。

### バルーン閉塞の有無：

バルーンによる肺静脈入口部の不完全閉塞は、518本の肺静脈中241本（47%）で認められた。その内訳は、右下肺静脈で91本（70%）と最も多く、続いて左下肺静脈で72本（56%）、右上肺静脈で53本（41%）、左上肺静脈で25本（19%）であった。左上肺静脈以外の肺静脈では、EPVRを認めた肺静脈にバルーン入口部の不完全閉塞が高頻度に認められた（左上肺静脈、36% [5/14] 対17% [20/115]、 $P=0.10$ ；左下肺静脈、92% [22/24] 対48% [50/105]、 $P<0.001$ ；右上肺静脈65% [11/17] 対37% [42/113]、 $P=0.03$ ；右下肺静脈、83% [35/42] 対64% [56/88]、 $P=0.02$ ）（表2）。

### 肺静脈径：

EPVR を認めた左上肺静脈と右下肺静脈の肺静脈入口部最大径は、EPVR を認めなかったそれぞれの肺静脈入口部最大径より有意に大きかったが（左上肺静脈,  $24 \pm 5$  mm 対  $20 \pm 3$  mm,  $P = 0.001$  ; 右下肺静脈,  $21 \pm 3$  mm 対  $19 \pm 4$  mm,  $P = 0.001$ ), 残りの2本の肺静脈最大径とEPVRには有意な関係を認めなかった（右上肺静脈,  $21 \pm 3$  mm 対  $21 \pm 4$  mm,  $P = 0.91$  ; 左下肺静脈,  $18 \pm 3$  mm 対  $17 \pm 3$  mm,  $P = 0.13$ ) (表2). 右上肺静脈の最大径が大きいほど,  $T_{60}$  と  $T_{\min}$  は低下し, これらに負の相関関係を認めたが ( $T_{60}$ ,  $r = -0.25$ ,  $P = 0.007$  ;  $T_{\min}$ ,  $r = -0.30$ ,  $P = 0.001$ ), その他の肺静脈最大径は  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{\min}$  と相関関係を認めなかった.

#### 各時相でのバルーン内温度, PVIまでの時間:

EPVR 群と非 EPVR 群の各因子との関係を表3に示す.

EPVR 群のバルーン内温度 ( $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{\min}$ ) は, 非 EPVR 群のそれらと比較し, 有意に高値であった ( $T_{30}$ ,  $-27 \pm 5.7^{\circ}\text{C}$  対  $-31 \pm 5.5^{\circ}\text{C}$ ,  $P < 0.0001$  ;  $T_{60}$ ,  $-36 \pm 5.6^{\circ}\text{C}$  対  $-41 \pm 5.4^{\circ}\text{C}$ ,  $P < 0.0001$  ;  $T_{\min}$ ,  $-41 \pm 7.4^{\circ}\text{C}$  対  $-49 \pm 7.0^{\circ}\text{C}$ ,  $P < 0.0001$ ). EPVR 群の Thaw-time は, 非 EPVR 群のそれより有意に短時間であった ( $5.8 \pm 3.7$  秒 対  $9.9 \pm 4.9$  秒,  $P < 0.0001$ ).

冷却中に PVI が確認できたのは 502 本の肺静脈中 201 本 (40%) で, そのうち 18 本 (9%) で EPVR を認めた. EPVR 群の Time-to-PVI は, 非 EPVR 群のそれと比較し, 有意に長かった ( $90 \pm 50$  秒 対  $52 \pm 29$  秒,  $P < 0.0001$ ). 一方, 両群間で,  $T_{\text{PVI}}$  に差を認めなかった ( $T_{\text{PVI}}$ ,  $-40.4 \pm 6.5^{\circ}\text{C}$  対  $-37.1 \pm 8.9^{\circ}\text{C}$ ,  $P = 0.15$ ). 非 EPVR 群内では, 左上肺静脈と右下肺静脈それぞれの Time-to-PVI は, 左下肺静脈および右上肺静脈の Time-to-PVI より有意に長く要した. また, 非 EPVR 群内で, 左上肺静脈の  $T_{\text{PVI}}$  は左下肺静脈および右上肺静脈の  $T_{\text{PVI}}$  より有意に低値であった (表3).

EPVR を予測する各因子 ( $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{\min}$ , Time-to-PVI, Thaw-time,) の ROC 曲線を図8にそれぞれ示す. 各時相のバルーン温度の ROC 曲線の area under the curve (AUC) を比較すると,  $T_{\min}$  は,  $T_{30}$  および  $T_{60}$  より優れた予測因子であった ( $T_{\min}$ , AUC 0.79 [95% CI : 0.76-



0.83] 対  $T_{30}$ , AUC 0.71 [95% CI : 0.67-0.75],  $P < 0.05$  ; 対  $T_{60}$ , AUC 0.76 [95% CI : 0.72-0.79],  $P < 0.05$ ). また, EPVR を起こさないバルーン内温度の最適閾値は,  $T_{30}$  が  $-27^{\circ}\text{C}$  (感度 53%, 特異度 80%),  $T_{60}$  が  $-37^{\circ}\text{C}$  (感度 69%, 特異度 75%),  $T_{\min}$  が  $-44^{\circ}\text{C}$  (感度 75%, 特異度 70%) であった. さらに, 各肺静脈における EPVR を起こさない  $T_{\min}$  の最適閾値は, 左上肺静脈が  $-44^{\circ}\text{C}$  (感度 46%, 特異度 90%), 左下肺静脈が  $-43^{\circ}\text{C}$  (感度 81%, 特異度 60%), 右上肺静脈が  $-47^{\circ}\text{C}$  (感度 79%, 特異度 79%), 右下肺静脈が  $-41^{\circ}\text{C}$  (感度 71%, 特異度 75%) であった. EPVR を起こさない Time-to-PVI の最適閾値は 65 秒 (感度 72%, 特異度 67%) であった (AUC は 0.74 [95% CI : 0.67-0.80]). EPVR を起こさない Thaw-time の最適閾値は, 6 秒 (感度 74%, 特異度 70%) であった (AUC 0.78 [95% CI : 0.74-0.81]).

#### 双極電位波高と EPVR の関係 :

研究②で対象となった 54 例の患者背景を表 4 に示す. EPVR は対象患者 54 例中 17 例 (31%) に認められた. また, EPVR は 864 区域中 28 区域 (3%) に認め, 図 9 のように分布し, 右下肺静脈下面区域に多く認めた (14/28 [50%]). EPVR の内訳は, 残存肺静脈電位が 20/28 (71%), 自然肺静脈再伝導が 5/28 (18%), そして DC が 3/28 (11%) であり, ほとんどが残存肺静脈電位であった.

EPVR 区域と非 EPVR 区域では, 双極電位波高に差を認めなかった (全 EPVR,  $2.19 \pm 1.14$  対  $2.37 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.45$  ; 残存肺静脈電位,  $1.92 \pm 1.05$  対  $2.37 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.11$  ; 自然肺静脈再伝導,  $3.03 \pm 1.03$  対  $2.36 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.23$  ; DC,  $2.55 \pm 1.52$  対  $2.36 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.79$ ) (図 10). また, 壁が厚いとされる carina 区域とその他の区域に分割後も, EPVR 区域と非 EPVR 区域の双極電位波高に差は認めなかった (carina 区域,  $2.59 \pm 1.20$  対  $2.72 \pm 1.14$  mV,  $P = 0.80$  ; carina 以外の区域,  $2.10 \pm 1.13$  対  $2.25 \pm 1.26$  mV,  $P = 0.58$ ). さらに右下肺静脈下面区域に限定しても, EPVR 区域と非 EPVR 区域の双極電位波高に差は認めなかった ( $2.35 \pm 1.20$  対  $2.59 \pm 1.28$  mV,  $P = 0.55$ ).

### 手技成功率・合併症発生率：

すべての症例で PVI は完遂された。また、合併症では研究①で 130 症例中 3 症例 (2%) に一過性横隔神経麻痺を認めている。永続性横隔神経麻痺，心タンポナーデ，肺静脈狭窄，脳梗塞，左房食道瘻を含む重篤な合併症を認めなかった。

### 慢性期再発率：

研究①では観察期間中（中央値 13.4 か月 [7.1-25.0]）に，慢性期再発は 130 例中 17 例 (13.1%) に認められた。研究②では観察期間中（中央値 11.8 か月 [5.2-18.6]）に，54 例中 6 例 (11%) に慢性期再発が認められた。研究①の慢性期再発群と非再発群で患者背景， $T_{\min}$  に差は認められなかった（表 5）。図 11 に示すように EPVR 群と非 EPVR 群においても，慢性期再発率に差は認められなかった (8/69 [13%] vs. 9/61 [15%],  $P=0.75$ ), ( $P=0.85$  by Log-Rank 検定)。また，慢性期再発と症例毎の EPVR 数には関係性を認めなかった ( $1 \pm 1$  対  $1 \pm 1$ ,  $P=0.45$ )。研究②の慢性期再発群は非再発群より双極電位波高はやや低値を呈したが，有意差は認めなかった ( $2.05 \pm 0.60$  mV 対  $2.50 \pm 0.60$  mV,  $P=0.09$ )。

## 【考察】

### 患者背景と EPVR の関係：

本研究①では、17%の肺静脈、47%の症例に EPVR が認められた。過去の報告で PAF 症例に対するクライオバルーンアブレーションでの PVI 後に、EPVR が 2~17%の肺静脈に認められている<sup>47, 54, 55</sup>。これまでの報告の殆どは PAF 症例のみを対象にした検討であるが、本報告では症例の 35%が PerAF であるため、EPVR の頻度が比較的多くなったと考えられる。実際に PerAF 症例は PAF 症例よりも残存肺静脈電位が多く認められた (43% 対 PAF 25%,  $P=0.04$ )。これは、PerAF 症例は PAF 症例に比較し肺静脈入口部は拡張しているため、クライオバルーンが良好に圧着できず、残存肺静脈電位を中心とした EPVR が生じたと考えられる。その一方で EPVR は、AF subtype に関わらず、右下肺静脈で約半分が発生している (EPVR 右下肺静脈の割合, PAF : 42%, PerAF : 44%)。後述のようにクライオバルーンによる右下肺静脈入口部へのアプローチは解剖学的に難しいとされている。そのため、たとえ入口部が拡張していない PAF 症例であったとしても、EPVR は一定の割合で生じると考えられる。本研究では男性と 65 歳未満も EPVR の強い予測因子として示された。これらの因子でも右下肺静脈における EPVR の発生頻度を確認したところ、男女間・年齢層間のそれぞれで有意差が認められた (男性 39% 対 女性 18%,  $P = 0.02$ , ; 65 歳未満 42% 対 25%,  $P = 0.03$ )。また、男女間・年齢層間のそれぞれで、右下肺静脈入口部の最大径に有意差が認められた (男性  $20 \pm 3$  mm 対  $18 \pm 3$  mm,  $P = 0.01$ , ; 65 歳未満  $20 \pm 3$  mm 対  $19 \pm 4$  mm,  $P = 0.01$ )。研究②での双極電位波高に関しては、右下肺静脈での双極電位波高は、EPVR の有無により有意差は認められなかった。このことから、肺静脈前庭部壁厚を反映する双極電位波高ではなく、男性や 65 歳未満の拡大した右下肺静脈入口部へのバルーン圧着の不確実性が関連しているのかもしれない。

### バルーン内温度と EPVR の関係：

本研究では、EPVR の出現なく PVI を施行するためには、バルーンで肺静脈入口部を完全

に閉塞し、バルーン内温度を低下させることが重要であることを示した。実際に左上肺静脈以外の肺静脈では、造影によるバルーン入口部の不完全閉塞が EPVR と関連していた。また、本研究では冷却時相毎のバルーン内温度を測定し、各時相での EPVR の至適閾値を明らかにした。過去の報告では PVI の急性期成功の予測因子として  $T_{\min}$  が  $-51^{\circ}\text{C}$  以下が報告されたが<sup>47, 48</sup>、本研究では  $T_{\min}$  が  $-44^{\circ}\text{C}$  以下が最も優れた予測因子であった。これらの過去の報告は、PAF の頻度が 80~90%、年齢が 60 歳前後を中心とした欧米患者のデータである。それに対し、本研究は PAF の頻度が 65%、年齢が 65 歳前後を中心とした日本人であった。したがって、過去の欧米の報告と比較し心筋傷害が進行している可能性があり、欧米の研究結果より  $T_{\min}$  がやや高値でも、十分に EPVR のない良好な PVI を完成できたと考えられる。さらに我々の研究では、 $T_{30}$  が  $-27^{\circ}\text{C}$  (感度 53%, 特異度 80%),  $T_{60}$  が  $-37^{\circ}\text{C}$  (感度 69%, 特異度 75%) が EPVR を防ぐ至適温度であることを同定した。実臨床では不十分な冷却か否かは早期に予測する必要があるため、 $T_{30}$  が  $-27^{\circ}\text{C}$  あるいは  $T_{60}$  が  $-37^{\circ}\text{C}$  に達しない場合は、アブレーションを中断し、再度バルーン位置を調整し、良好な組織圧着を得る必要がある。これにより過度な冷却凝固を防ぐことが可能となることから、非常に有用なアブレーション指標となると考えられる。

本研究では肺静脈毎の解析を行った。左上肺静脈と右下肺静脈は左下肺静脈と右下肺静脈と比べ、Time-to-PVI が長く、 $T_{\text{PVI}}$  が低かった。各肺静脈の  $T_{\min}$  の最適閾値を算出し、右上肺静脈で  $-47^{\circ}\text{C}$  と最も低く、続いて左上肺静脈で  $-44^{\circ}\text{C}$ 、左下肺静脈で  $-43^{\circ}\text{C}$ 、右下肺静脈で  $-41^{\circ}\text{C}$  であった。この相違はクライオバルーンと肺静脈の至適な圧着の程度と肺静脈隔離に要するエネルギー量などが複雑に関連している。例えば、上肺静脈の筋層は下肺静脈の筋層よりも厚く長いため<sup>56, 57</sup>、上肺静脈の隔離は下肺静脈に比較し、より低いバルーン内温度を要し、PVI までの時間が延長する。一方、本研究において左上肺静脈が最もバルーン接触が良好であることが示されていることから、右上肺静脈よりも左上肺静脈のほうが、少ないエネルギー量、すなわち高い温度低下で肺静脈隔離が得られる可能性がある。また、当研究では PVI を左上肺静脈、左下肺静脈、右下肺静脈、右上肺静脈の時計回りの順番で施行している。

この順番も影響している。すなわち、左下・右上肺静脈に対する冷却では、すでに左上・右下肺静脈への冷却により、上下の肺静脈でオーバーラップする *carina* 部位の組織壊死が形成されているため、高いバルーン温度で PVI 可能であり、PVI までの所要時間が短くなったと考えられる。この解析結果により、左下肺静脈周囲に存在する食道や右上肺静脈に近接するため横隔神経に対する損傷の危険性が高い場合には、左下・右上肺静脈への冷却時間を短縮できると考えられる。

右上肺静脈の最大径とバルーン内温度には負の相関を認めた。右上肺静脈径が大きい場合、バルーンが肺静脈前庭部ではなく肺静脈の奥（遠位部）に留置され、過度のバルーン圧着が得られバルーン内温度が低下する。これは、過冷却による肺静脈狭窄のリスクが増加するばかりでなく、肺静脈遠位部の前方に位置している横隔神経の障害にも繋がる可能性がある。右上肺静脈が大きい場合は、慎重に操作する必要があると考えられる。

#### 双極電位波高と EPVR の関係：

高周波カテーテルアブレーションによる PVI では、PVI 後の DC や自然肺静脈再伝導の好発部位は、双極電位波高が高く壁の厚い *carina* 区域に生じる<sup>45,46</sup>（左房壁厚は双極電位波高と正の相関をするため<sup>45</sup>）。研究②では、クライオバルーンアブレーションによる PVI 後の EPVR は、双極電位波高が高い *carina* 区域ではなく、右下肺静脈下面区域に好発した。EPVR の内訳は、残存肺静脈電位が主体であり、高周波カテーテルアブレーションによる PVI でみられる自然肺静脈再伝導や DC ではなかった。このことから、クライオバルーンアブレーションによる PVI 後の EPVR は、右下肺静脈を中心とするバルーンの不完全な圧着に伴う残存肺静脈電位であることを意味している。右下肺静脈下面に頻発する残存肺静脈電位は、心房中隔穿刺と右肺静脈入口部の距離が短いことや椎骨の存在など解剖学的特徴により、右下肺静脈入口部下面にクライオバルーンの圧着が難しく、不完全な閉塞のまま冷却せざるを得ないことなどの構造的な限界に起因している<sup>58</sup>。そのため、右下肺静脈がクライオバルーンで完全閉塞出来ない場合に対し、*pull-down maneuver* という手技が考案されている<sup>59</sup>（図 12）。

この方法では、まず右下肺静脈上面区域にクライオバルーンを接触させ、クライオバルーンの冷却を開始する。バルーン温度が $-20^{\circ}\text{C}$ まで低下し、右下肺静脈上面区域とクライオバルーンが冷却固着した時点で、クライオバルーンとシースの両方を右下肺静脈下面方向へ引き下げる。これにより、冷却途中で下面区域もバルーンと圧着し、冷却途中に肺静脈入口部の完全閉塞を達成する方法である。過去の報告では、冷却初期に完全閉塞出来なかった50%の肺静脈がこの手技により冷却途中で完全閉塞出来たと報告されている<sup>60</sup>。研究②では、術者の判断で症例の一部に対しこの手技を施行し、冷却初期は完全閉塞されなかった右下肺静脈のうち、67%で冷却途中での閉塞が可能であった。しかしながら、この手技を行ったとしても完全閉塞出来ない肺静脈が一定の割合で存在すること、冷却初期にバルーンと圧着できていなかった肺静脈下面区域は冷却時間が短く長期成績が不明であることなどの課題が残っている。

研究②では、壁が厚いとされる *carina* 区域やそれ以外の区域においても、EPVR 区域と非 EPVR 区域の双極電位波高に差は認めなかった。したがって、良好な標的肺静脈入口部との圧着が得られた場合は、クライオバルーンアブレーションは双極電位波高が高く壁が厚い心房壁に対しても、貫壁性の壊死巣を形成できると考えられる<sup>61</sup>。

#### 慢性期再発：

高周波カテーテルアブレーションによる PVI では、EPVR が認められた場合、たとえ追加焼灼を施行したとしても、慢性期再発の予測因子となることが報告されている<sup>62-64</sup>。その一方、高周波カテーテルアブレーションによる PVI に対し、DC が慢性期再発の予測因子とされない報告も存在する<sup>65</sup>。本研究ではクライオバルーンアブレーションによる PVI で、EPVR の出現は慢性期再発の予測因子とはならなかった。本研究①では、自然肺静脈再伝導が 12 例 (1%)・13 本 (3%)、DC が 21 例 (16%)・23 本 (5%) と、高周波カテーテルアブレーションによる PVI のそれらよりも低い頻度であった<sup>43,66</sup>。これは、クライオバルーンアブレーションは高周波カテーテルアブレーションよりも範囲が広く、恒久性のある壊死層の作成が

可能であるためと考えられる。さらに、バルーン内温度も慢性期再発の予測因子とはならなかった。これは、EPVR への追加通電によって PVI が完遂されていることから、慢性期再発との関連性が消失したと考えられる。あるいは、右下肺静脈に EPVR の多いクライオバルーンアブレーションでは、たとえ右下肺静脈に再伝導が生じたとしても、慢性期再発に関連しなかったという考察も考えられる。なぜなら、慢性期に左房-肺静脈の再伝導を認めた症例でも AF 再発を認めない症例も存在することも報告されており<sup>67</sup>、従来から右下肺静脈は最も AF の起源が少ないと言われているからである<sup>5</sup>。

過去の報告では、PAF に対するコンタクトフォース付き高周波カテーテルアブレーションによる PVI 後の慢性期再発率は 12~24%、クライオバルーンアブレーションによる PVI 後の慢性期再発率は 14.7~26.7%であり、同等であると報告されている<sup>68,69</sup>。本研究①、②を通して、症例の 30~35%が PerAF であるにも関わらず、研究①では慢性期再発が 130 例中 17 例 (13%)、研究②では 54 例中 6 例 (11%) と従来の PAF 単独を対象とした結果と同等の成績であった。本研究では、術後の約 40%の症例に対して抗不整脈薬の投与が行われたため、PerAF を多く含む対象患者における良好な慢性期成績に寄与していると考えられる。

#### 研究の限界：

本研究にはいくつかの限界があげられる。第一に、本研究は母集団の小さい後ろ向き研究である。第二に、研究①で EPVR と PVI までの時間との関係性を評価しているが、EPVR の頻度が高い左右下肺静脈ほど冷却中の PVI の観察は難しい。そのため、あくまで冷却中に PVI が観察出来た場合のみ、PVI までの時間を用いた EPVR の予測は有効であると考えられる。しかし、たとえ肺静脈電位の観察が出来なかった場合でも、バルーン内温度で EPVR の予測は十分可能であると考えられる。第三に、慢性期に左房内の双極電位情報の解析が出来ないため、実際には AF 再発の原因が左房-肺静脈の再伝導、肺静脈以外の AF 発生起源もしくは左房のリモデリングのいずれによるかを検討することが出来ていない。しかしながら、過去の報告で、慢性期の左房-肺静脈の再伝導の頻度は、クライオバルーンアブレーションに

よる PVI 後より，高周波カテテルアブレーションによる PVI 後で高いと報告されており<sup>70</sup>，双極電位の高い部位でも左房－肺静脈の再伝導が生じていないと予想される．第四に，本研究は術前にクライオバルーンに適合すると考えられる比較的左房径の小さい患者を対象にしているため，症例バイアスが起きる可能性がある．しかしながら，本邦では，持続期間が短く，左房径が小さい AF をクライオバルーンアブレーションの対象としていることから，我々のデータは一般化できると考えている．最後に，術者が複数名いるため，術者間の技術・経験がアブレーション術後成績に影響を及ぼす可能性が考えられる．しかしながら，クライオバルーンアブレーションによる PVI の術後成績は高周波カテテルアブレーションによる PVI の術後成績と比較し，術者間の技術・経験が関係しにくいと報告されている<sup>26</sup>．そのため，本研究でも術者間の影響は限定的である．



## 【結語】

研究①では、各冷却時相におけるクライオバルーン内温度と PVI 達成までの時間が、EPVR の重要な予測因子となることを解明した。また、これらのパラメーターが肺静脈毎に異なることが明らかにした。これら結果を用いることで、各肺静脈の特徴を生かした安全かつ有効なテーラーメイドのアブレーションが可能となる。本研究②では、双極電位波高と EPVR との関連性が見られなかったが、手技的にバルーン留置が比較的困難な右下肺静脈に EPVR を認めることが多かった。

## 【謝辞】

本研究に御協力いただきました奥村恭男教授，永嶋孝一准教授，渡邊一郎前教授，平山篤志前教授に感謝致します。

表 1 研究①EPVR 群と非 EPVR 群の患者背景 (n = 130)

	Total (n = 130)	EPVR 群 (n = 61)	非 EPVR 群 (n = 69)	P 値
年齢 (歳)	64.2±9.9	61.5±10.7	66.6±8.5	0.0032
性別：男性	90 (70%)	48 (79%)	42 (61%)	0.028
持続性心房細動	46 (35%)	27 (44%)	19 (28%)	0.047
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±4.2	24.4±3.9	23.5±4.4	0.27
心不全の既往	9 (7%)	5 (8%)	4 (6%)	0.59
高血圧症	77 (59%)	33 (54%)	44 (64%)	0.26
糖尿病	25 (19%)	9 (15%)	16 (23%)	0.22
脳卒中の既往	13 (10%)	7 (11%)	6 (9%)	0.60
血管疾患の既往	8 (6%)	2 (3%)	6 (9%)	0.20
CHADS <sub>2</sub> score	1.2±1.1	1.1±1.1	1.2±1.0	0.39
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	2.1±1.5	1.8±0.2	2.4±0.2	0.014
左室駆出率 (%)	67.0±9.6	66.1±1.2	67.7±1.2	0.34
左房径 (mm)	38.7±6.3	39.8±7.0	37.7±5.3	0.053
左房容積 (mL)	45.4±17.3	48.2±19.1	42.6±14.9	0.096

平均±標準偏差 または n (%)

EPVR : early pulmonary vein reconnection

患者背景各要素を下記のように定義した<sup>49</sup>.

心不全：左室駆出率 40%未満，New York Heart Association 分類Ⅱ度以上，もしくは 3～6 か月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合.

高血圧症：血圧 140/90 mmHg もしくはその既往，降圧薬内服中.

糖尿病：日本糖尿病学会の診断基準<sup>50</sup> を満たした場合，または糖尿病治療薬を使用中の場合.

脳卒中：以前の脳虚血（脳梗塞と一過性脳虚血発作）の既往.

血管疾患<sup>49,51</sup>：心筋梗塞の既往，大動脈プラークおよび末梢動脈疾患の既往.

表 2 研究① EPVR とバルーン閉塞の有無，肺静脈径の関係

	EPVR 群		非 EPVR 群		P 値
不完全閉塞例					
左上肺静脈	n = 14	5/14 (36%)	n = 115	20/115 (17%)	0.10
左下肺静脈	n = 24	22/24 (92%)	n = 105	50/105 (48%)	< 0.001
右上肺静脈	n = 17	11/17 (65%)	n = 113	42/113 (37%)	0.03
右下肺静脈	n = 42	35/42 (83%)	n = 88	56/88 (64%)	0.02
肺静脈径 (mm)					
左上肺静脈	n = 14	24±5	n = 115	20±3	0.001
左下肺静脈	n = 24	18±3	n = 105	17±3	0.13
右上肺静脈	n = 17	21±3	n = 113	21±4	0.91
右下肺静脈	n = 42	21±3	n = 88	19±4	0.001

PVI : pulmonary vein isolation

EPVR : early pulmonary vein reconnection

平均±標準偏差

表3 研究① EPVR と各時相のバルーン内温度, PVI までの所要時間, 0°Cまでの復温時間の有無の関係

	EPVR 群		非 EPVR 群		P 値*
バルーン内温度 (°C)					
T <sub>30</sub>	n = 86	-27±5.7	n = 416	-31±5.5	< 0.0001
T <sub>60</sub>	n = 86	-36±5.6	n = 416	-41±5.4	< 0.0001
T <sub>min</sub>	n = 86	-41±7.4	n = 416	-49±7.0	< 0.0001
T <sub>PVI</sub> (°C)	n = 16	-40.4±6.5	n = 175	-37.1±8.9	0.15
左上肺静脈	n = 5	-41.2±5.8	n = 72	-39.2±11.3**	0.78
左下肺静脈	n = 3	-35±5.2	n = 35	-33.6±6.8	0.74
右上肺静脈	n = 4	-39±7.4	n = 52	-33.8±10.6	0.34
右下肺静脈	n = 4	-44.8±3.1	n = 16	-39.4±8.3	0.24
P 値***		0.26		0.0023	
Time-to-PVI (秒)	n = 18	90±50	n = 183	52±29	< 0.0001
左上肺静脈	n = 5	74±55	n = 75	60±25**	0.30
左下肺静脈	n = 4	83±60	n = 36	45±20	0.007
右上肺静脈	n = 4	93±57	n = 55	41±31	0.003
右下肺静脈	n = 5	111±37	n = 17	73±37**	0.05
P 値***		0.70		<0.0001	
Thaw-time (秒)	n = 86	5.8±3.7	n = 416	9.9±4.9	< 0.0001

PVI : pulmonary vein isolation

EPVR : early pulmonary vein reconnection

T<sub>30</sub> : 冷却開始から 30 秒のバルーン内温度

T<sub>60</sub> : 冷却開始から 60 秒のバルーン内温度

T<sub>min</sub> : 最低温度到達時のバルーン内温度

T<sub>PVI</sub> : PVI された時点の温度 (T<sub>PVI</sub>)

Time-to-PVI : PVI されたるまでの冷却時間

Thaw-time : 冷却終了からバルーン内温度が 0°C になるまでの復温時間

平均±標準偏差

\* EPVR 群 対 非 EPVR 群

\*\* P < 0.05 対左下肺静脈・右上肺静脈 Tukey-Kramer 法での post hoc analysis

\*\*\* ANOVA

表 4 研究②EPVR 群と非 EPVR 群の患者背景 (n = 54)

	total (n = 54)	EPVR (n = 17)	非 EPVR (n = 37)	P 値
年齢 (歳)	63±10	61±10	63±11	0.67
性別：男性	41 (76%)	15 (88%)	26 (70%)	0.15
発作性心房細動	38 (70%)	11 (65%)	27 (73%)	0.54
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.2±4.2	24.3±3.7	24.2±4.5	0.90
心不全の既往	7 (13%)	2 (12%)	5 (14%)	1.00
高血圧症	32 (59%)	8 (47%)	24 (65%)	0.22
糖尿病	7 (13%)	2 (12%)	7 (19%)	0.08
脳卒中の既往	2 (4%)	1 (6%)	1 (3%)	0.53
血管疾患の既往	3 (6%)	1 (6%)	2 (5%)	1.00
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	2 (1-3)	1 (0-3)	2 (1-3)	0.12
左心室駆出率 (%)	67±9	66±8	67±10	0.84
左房径 (mm)	39±6	40±7	39±4	0.24
左房径 (> 45 mm)	10 (19%)	6 (35%)	4 (11%)	0.03
左房-肺静脈 bipolar voltage (mV)	2.44±0.61	2.48±0.78	2.43±0.52	0.80

平均±標準偏差 または n (%), または中央値 (四分位範囲)

EPVR : early pulmonary vein reconnection

患者背景各要素を下記のように定義した<sup>49</sup>.

心不全：左室駆出率 40%未満, New York Heart Association 分類Ⅱ度以上, もしくは3~6 か月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合.

高血圧症：血圧 140/90 mmHg もしくはその既往, 降圧薬内服.

糖尿病：日本糖尿病学会の診断基準<sup>50</sup> を満たした場合, または糖尿病治療薬を使用中の場合.



脳卒中：以前の脳虚血（脳梗塞と一過性脳虚血発作）の既往.

血管疾患<sup>49,51</sup>：心筋梗塞の既往，大動脈プラークおよび末梢動脈疾患の既往.

表 5 研究①慢性期再発群と慢性期非再発群の患者背景 (n = 130)

	慢性期再発群 (n = 17)	慢性期非再発群 (n = 113)	P 値
年齢 (歳)	62.1±8.6	64.5±10.0	0.34
性別：男性	10 (59%)	80 (71%)	0.32
持続性心房細動	5 (29%)	41 (36%)	0.58
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.7±2.8	24.1±4.3	0.20
心不全の既往	1 (6%)	8 (7%)	0.86
高血圧症	9 (53%)	68 (60%)	0.57
糖尿病	3 (18%)	22 (19%)	0.86
脳卒中の既往	1 (6%)	12 (11%)	0.54
血管疾患の既往	0 (0%)	8 (7%)	0.26
CHADS <sub>2</sub> score	0.9±0.9	1.2±1.1	0.24
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	1.8±1.1	2.1±1.5	0.33
左室駆出率 (%)	70.1±6.3	66.5±10.0	0.16
左房径 (mm)	37.3±4.8	38.9±6.4	0.33
左房容積 (mL)	44.6±5.0	45.5±1.8	0.86
EPVR 有	8 (47%)	53 (47%)	0.99
T <sub>min</sub> (°C)			
全肺静脈	-47.3±3.8	-47.9±4.3	0.58
左上肺静脈	-52.0±5.9	-51.0±6.0	0.52
左下肺静脈	-43.4±5.8	-44.5±5.7	0.48
右上肺静脈	-52.1±6.5	-51.9±6.9	0.89
右下肺静脈	-41.2±7.8	-44.3±8.4	0.16

平均±標準偏差 または n (%)

EPVR : early pulmonary vein reconnection

T<sub>min</sub> : 最低温度到達時のバルーン内温度

患者背景各要素を下記のように定義した<sup>49</sup>.

心不全 : 左室駆出率 40%未満, New York Heart Association 分類Ⅱ度以上, もしくは 3~6 か月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合.

高血圧症 : 血圧 140/90 mmHg もしくはその既往, 降圧薬内服.

糖尿病 : 日本糖尿病学会の診断基準<sup>50</sup> を満たした場合, または糖尿病治療薬を使用中の場合.

脳卒中 : 以前の脳虚血 (脳梗塞と一過性脳虚血発作) の既往.

血管疾患<sup>49,51</sup> : 心筋梗塞の既往, 大動脈プラークおよび末梢動脈疾患の既往.

図1 クライオバルーンカテーテルの構造

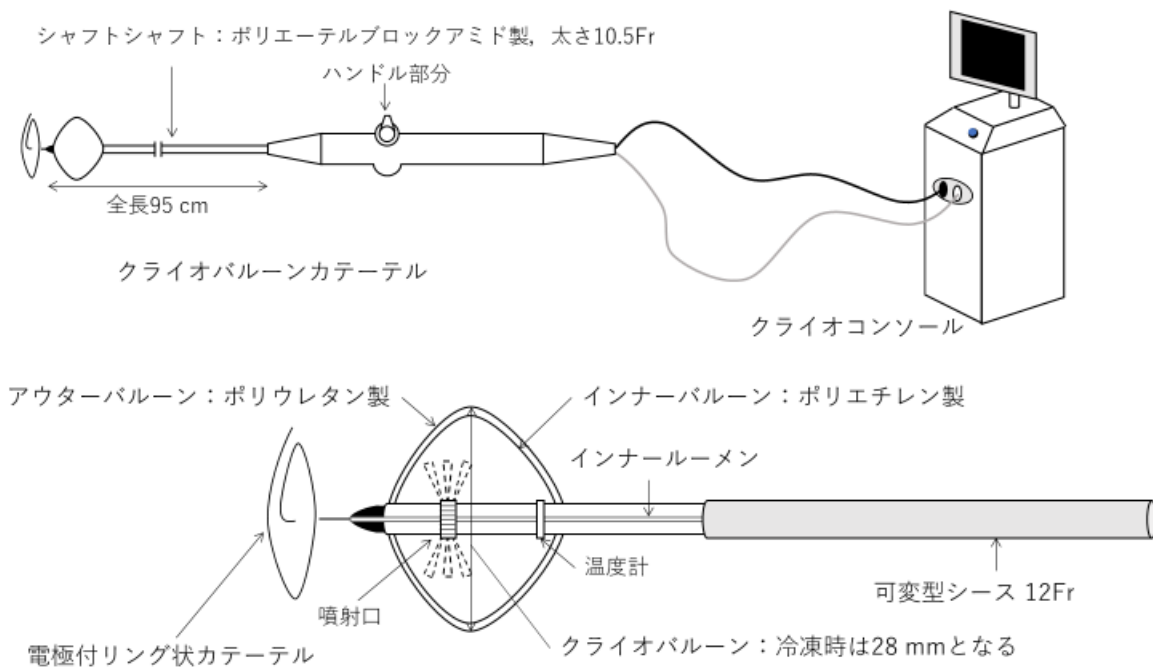
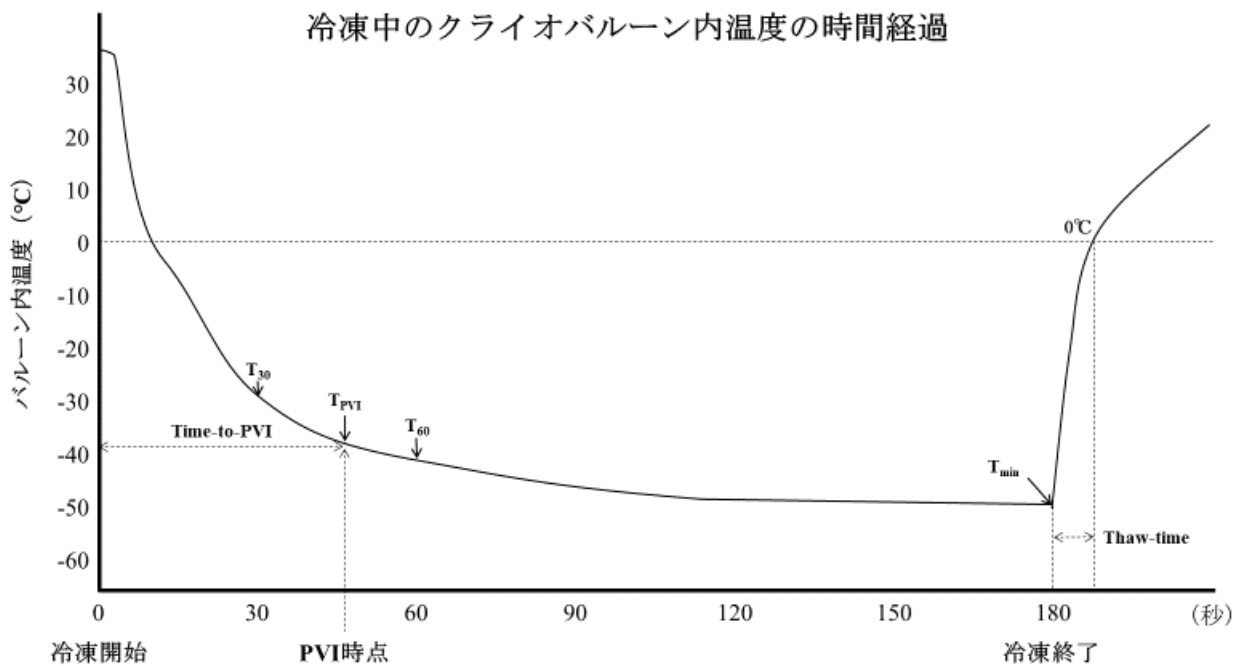


図2 冷却中のクライオバルーン内温度の時間経過



PVI : pulmonary vein isolation

$T_{30}$  : 冷却開始から 30 秒のバルーン内温度

$T_{60}$  : 冷却開始から 60 秒のバルーン内温度

$T_{min}$  : 最低温度到達時のバルーン内温度

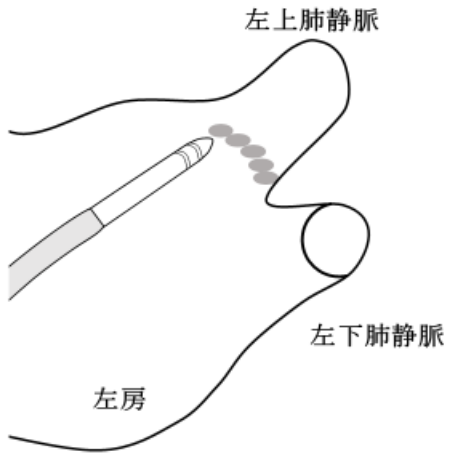
$T_{PVI}$  : PVI された時点の温度 ( $T_{PVI}$ )

Time-to-PVI : PVI されたるまでの冷却時間

Thaw-time : 冷却終了からバルーン内温度が  $0^{\circ}\text{C}$  になるまでの復温時間

図3 高周波カテーテルとクライオバルーンカテーテルによる肺静脈隔離

高周波カテーテル



クライオバルーンカテーテル

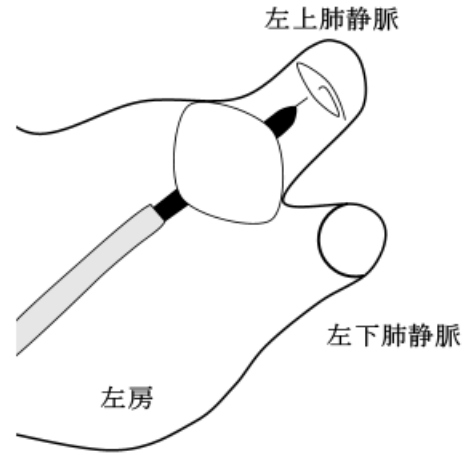
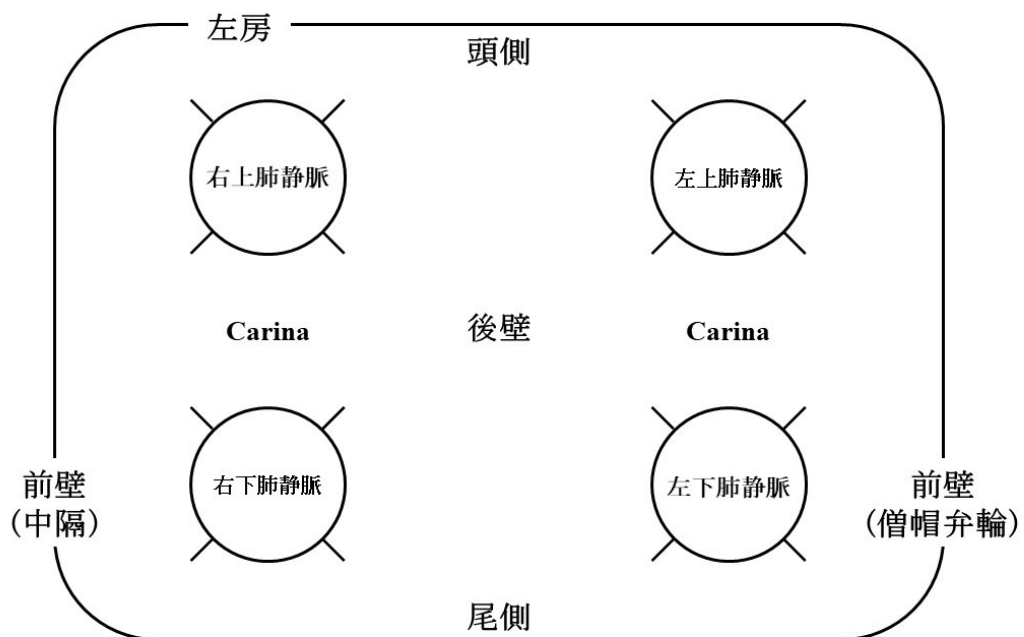


図4 解析した肺静脈前庭部（16区域）

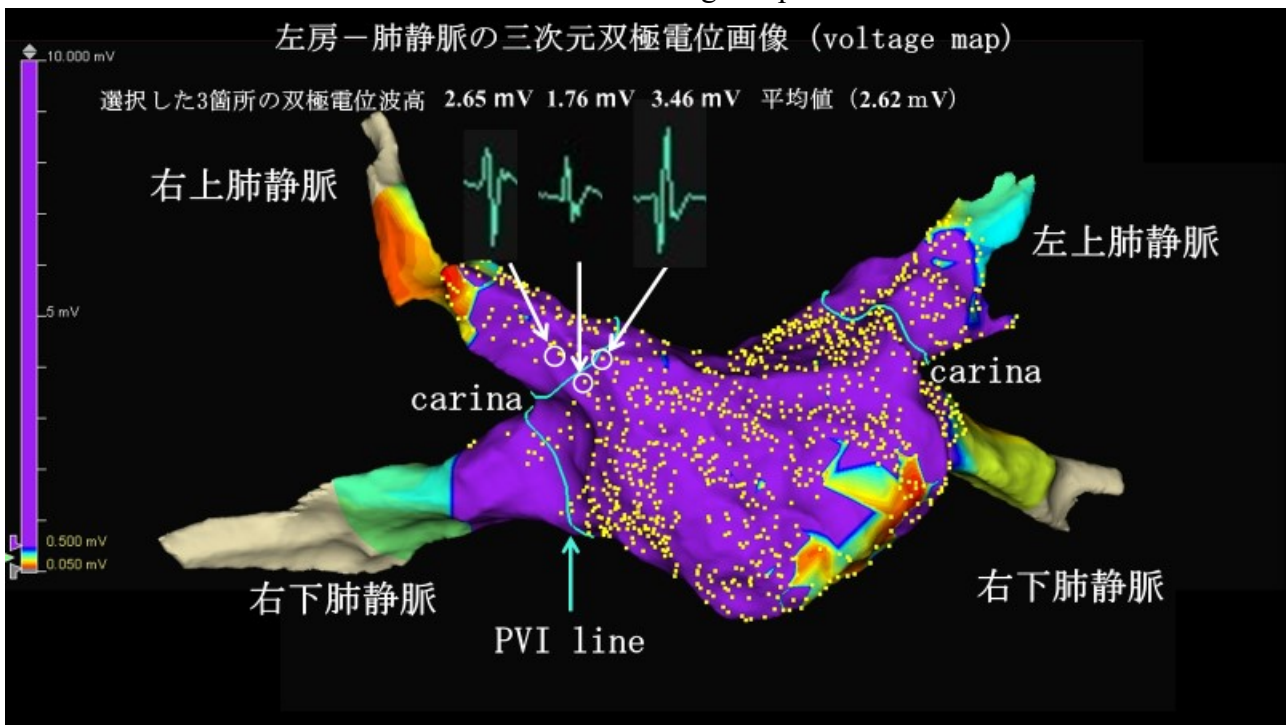


carina : 上下の肺静脈で挟まれている部分.

各肺静脈を上下左右4分割し、症例1例あたり16区域とした.

研究②では、54例の症例（ $16 \times 54 = 864$  区域）に対して解析を行った.

図5 左房－肺静脈の三次元双極電位画像 (voltage map)



PVI : pulmonary vein isolation

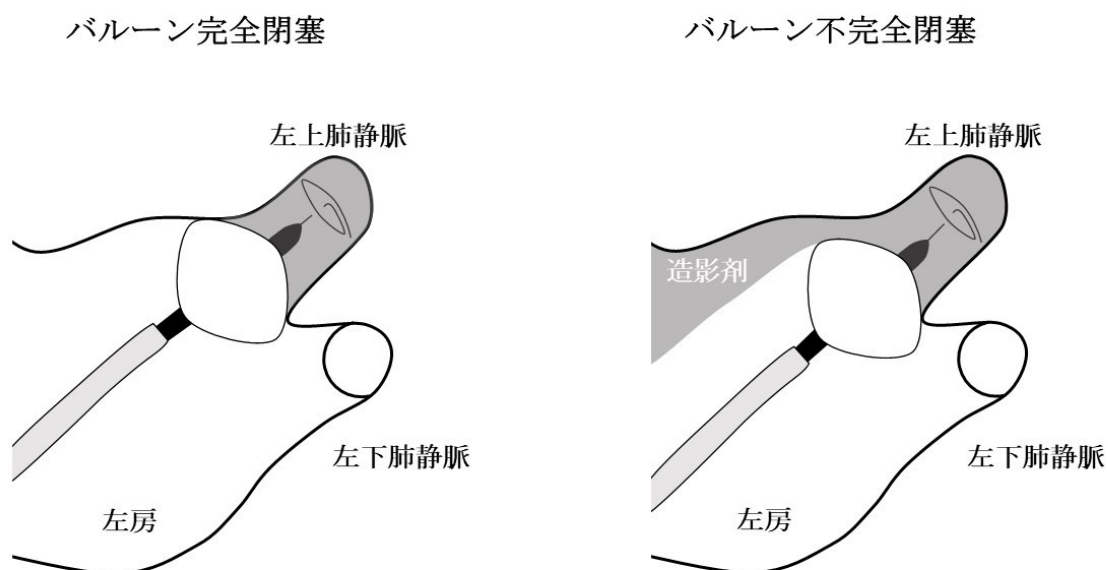
carina : 上下の肺静脈で挟まれている部分.

EnSite Velocity™ Cardiac Mapping システムで左房－肺静脈双極電位三次元画像を作成した。双極電位は黄色いポイントで測定されている。合計マッピングポイント数は 1250 ポイントであり、左房内で偏りなく取得している。この双極電位の値を基に、0.5 mV 以上の部分を紫、0.05 mV 未満の部分を灰、その間を赤・橙・黄・緑・青のグラデーションで表示している。それぞれ 1 区域内で肺静脈入口部に最も近接している 3 箇所の双極電位波高を測定し、それらの平均値を各区域の双極電位波高とした。

例えば、この一例の右上肺静脈前面区域で測定した 3 箇所の双極電位波高は 2.65 mV, 1.76 mV, 3.46 mV であった。これらの平均値 (2.62 mV) をこの区域の双極電位波高としている。



図6 クライオバルーンによる肺静脈入口部の閉塞

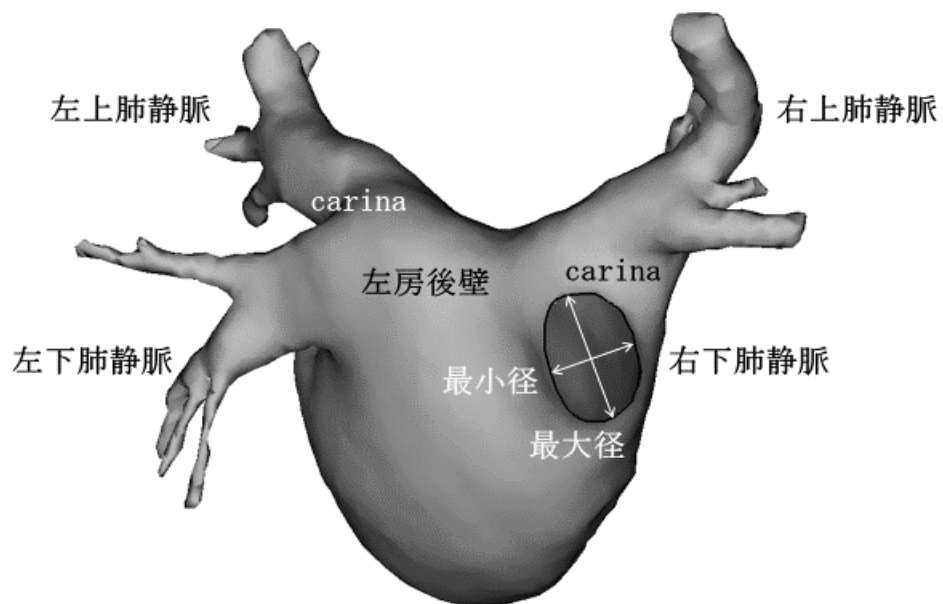


バルーンを肺静脈入口部に留置した上でバルーン先端から造影剤の注入を行い、造影剤が左房内には漏出せず肺静脈内に留まっている場合を、肺静脈入口部の完全閉塞と判断した。造影剤が左房内へ漏出した場合を、肺静脈入口部の不完全閉塞と判断した。

図左：クライオバルーンにより肺静脈入口部が完全閉塞され、造影剤が肺静脈内に留まっている。

図右：クライオバルーンにより肺静脈入口部が完全閉塞されず、造影剤が肺静脈から左房内に流出している。

図 7 肺静脈入口部径

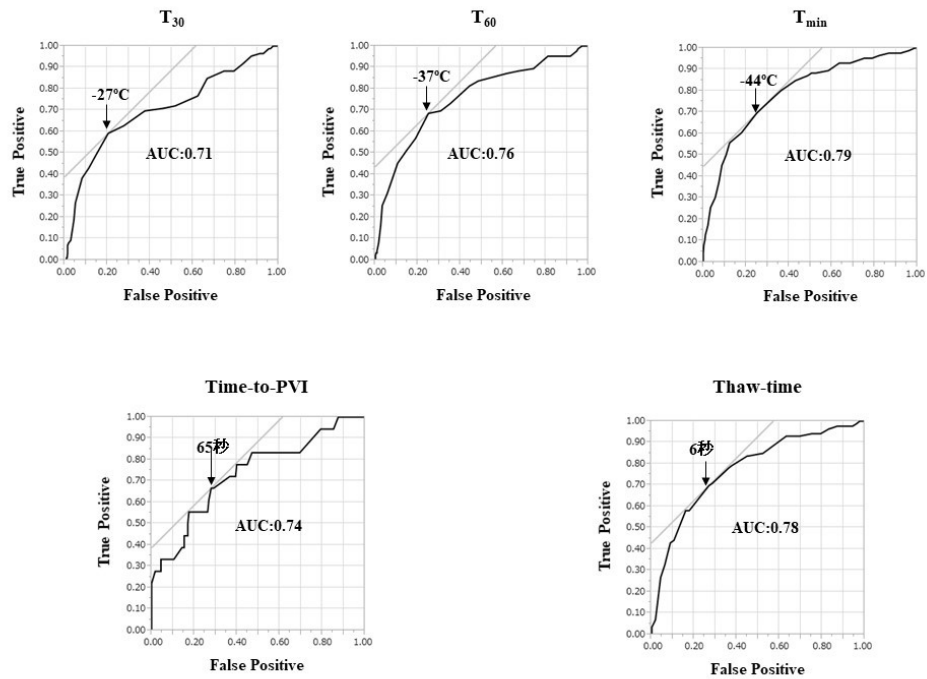


carina : 上下の肺静脈で挟まれている部分.

術前に施行した CT 画像をもとに作成した, EnSite Velocity™ Cardiac Mapping 上の三次元再構築画像の肺静脈入口部の最大径と最小径を測定した.

この図では, 右下肺静脈の最大径と最小径の測定部位を示している.

図 8 研究①  $T_{30}$  ,  $T_{60}$  ,  $T_{\min}$  , Time-to-PVI , Thaw-time の ROC 曲線



PVI : pulmonary vein isolation

$T_{30}$  : 冷却開始から 30 秒のバルーン内温度

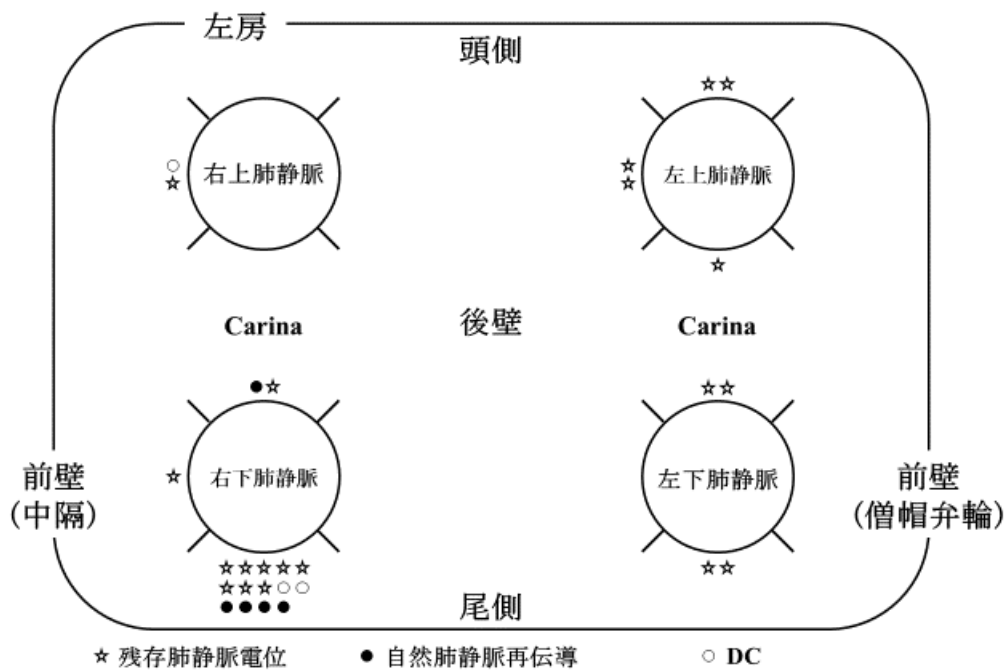
$T_{60}$  : 冷却開始から 60 秒のバルーン内温度

$T_{\min}$  : 最低温度到達時のバルーン内温度

Time-to-PVI : PVI されるまでの冷却時間

Thaw-time : 冷却終了からバルーン内温度が  $0^{\circ}\text{C}$  になるまでの復温時間

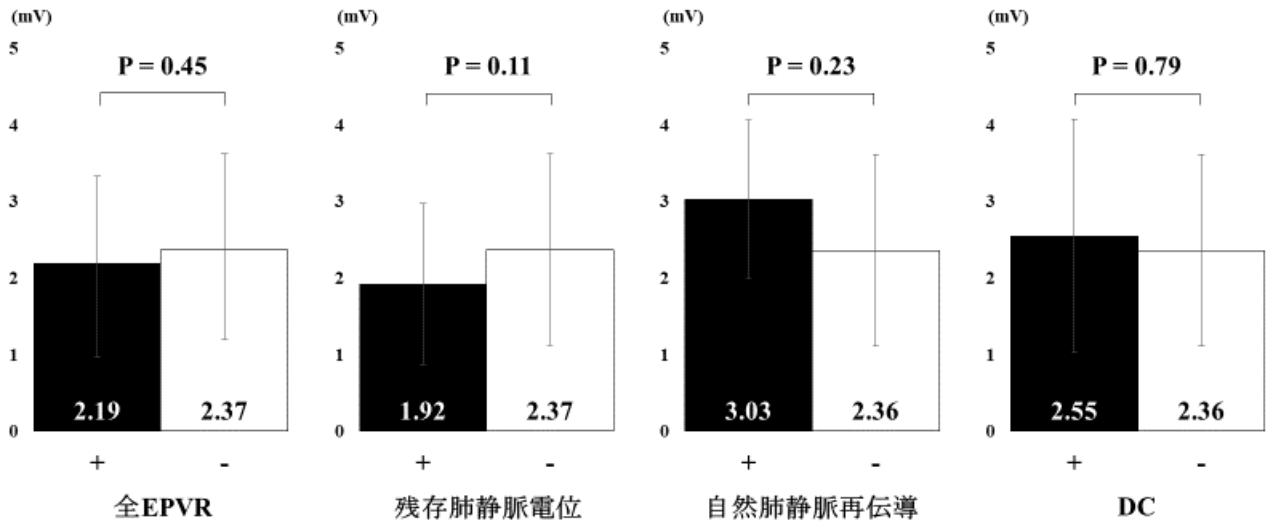
図9 研究② EPVR の区域分布



EPVR : early pulmonary vein reconnection

DC : dormant pulmonary vein conduction

図 10 研究② EPVR と双極電位波高との関係



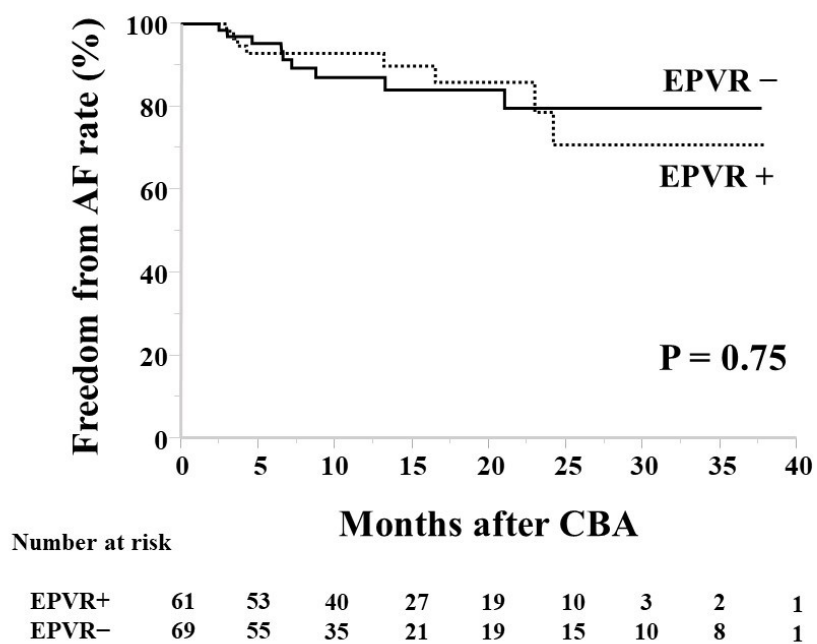
EPVR : early pulmonary vein reconnection

DC : dormant pulmonary vein conduction

EPVR (全 EPVR および EPVR 各因子) 区域の双極電位波高を black カラム, 非 EPVR の双極電位波高を white カラムで示した.

EPVR 区域と非 EPVR 区域では, 双極電位波高に差を認めなかった (全 EPVR,  $2.19 \pm 1.14$  対  $2.37 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.45$ ; 残存肺静脈電位,  $1.92 \pm 1.05$  対  $2.37 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.11$ ; 自然肺静脈再伝導,  $3.03 \pm 1.03$  対  $2.36 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.23$ ; DC,  $2.55 \pm 1.52$  対  $2.36 \pm 1.25$  mV,  $P = 0.79$ ).

図 11 AF 慢性期再発のカプランマイヤー曲線 (EPVR 対 非 EPVR)

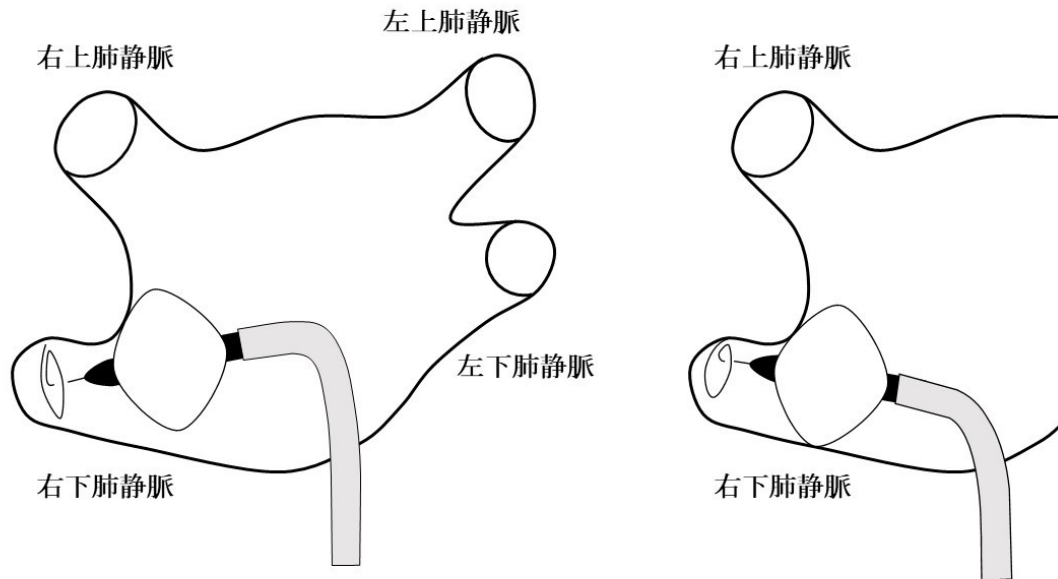


AF : atrial fibrillation

EPVR : early pulmonary vein reconnection

EPVR 群と非 EPVR 群においても, 慢性期再発率に差は認められなかった (8/69 [13%]  
vs. 9/61 [15%],  $P = 0.75$ )

図 10 研究② pull-down maneuver



pull down maneuver :

肺静脈入口部をクライオバルーンで閉塞を試みた際に、入口部上縁はクライオバルーンに接触するが、下縁は接触できない場合がある。(図 左)

右下肺静脈上面区域にクライオバルーンを接触させ、クライオバルーンの冷却を開始する。バルーン温度が $-20^{\circ}\text{C}$ まで低下し、右下肺静脈上面区域とクライオバルーンが冷却固着した時点で、クライオバルーンとシースの両方を右下肺静脈下面方向へ引き下げる (pull down)。

(図 右) これにより、冷却途中で下面区域もバルーンと圧着し、冷却途中に肺静脈入口部の完全閉塞を達成する方法である。

(Chun, K, R, et al. Eur Heart J. 2009; 30 : 699-709.改変)

## 引用文献

1. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, 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.
2. 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.
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: 840-844.
4. Kerr CR, Humphries KH, Talajic 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.
5. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339: 659-666.
6. Jais P, Peng JT, Shah DC, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11: 623-625.
7. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet.* 2006;367: 262-272.
8. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347: 1825-1833.
9. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, 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.
10. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, 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.
11. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J.* 2009;73: 242-248.
12. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358: 2667-2677.
13. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109: 1509-1513.
14. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2: 349-361.
15. Ladapo JA, David G, Gunnarsson CL, et al. Healthcare utilization and expenditures in patients with atrial fibrillation treated with catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23: 1-8.
16. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378: 417-427.



17. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321: 1261-1274.
18. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321: 1059-1068.
19. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, 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.
20. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*. 2000;102: 2463-2465.
21. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293: 2634-2640.
22. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48: 2340-2347.
23. Gaita F, Caponi D, Scaglione M, et al. Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1: 269-275.
24. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372: 1812-1822.
25. Narui R, Tokuda M, Matsushima M, et al. Incidence and Factors Associated With the Occurrence of Pulmonary Vein Narrowing After Cryoballoon Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10.
26. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017;19: 48-57.
27. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374: 2235-2245.
28. Mazur P. Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science*. 1970;168: 939-949.
29. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27: 1151-1159.
30. Martins RP, Hamon D, Cesari O, et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11: 386-393.
31. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61: 1713-1723.
32. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3: 32-38.

33. Sotomi Y, Inoue K, Ito N, et al. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111: 552-556.
34. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*. 2005;112: 627-635.
35. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*. 2005;111: 127-135.
36. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, et al. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet*. 2015;386: 672-679.
37. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, et al. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J*. 2015;36: 3276-3287.
38. Ghanbari H, Jani R, Hussain-Amin A, et al. Role of adenosine after antral pulmonary vein isolation of paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2016;13: 407-415.
39. Pappone C, Rosanio S, Augello G, 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.
40. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1: 354-362.
41. Shah DC, Lambert H, Nakagawa H, Langenkamp A, Aeby N, Leo G. Area under the real-time contact force curve (force-time integral) predicts radiofrequency lesion size in an in vitro contractile model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21: 1038-1043.
42. Kumar S, Chan M, Lee J, et al. Catheter-tissue contact force determines atrial electrogram characteristics before and lesion efficacy after antral pulmonary vein isolation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25: 122-129.
43. Park CI, Lehrmann H, Keyl C, et al. Mechanisms of pulmonary vein reconnection after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the deterministic role of contact force and interlesion distance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25: 701-708.
44. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, et al. 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.
45. Nagashima K, Watanabe I, Okumura Y, et al. High-voltage zones within the pulmonary vein antra: Major determinants of acute pulmonary vein reconnections after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49: 137-145.
46. Iso K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Wall thickness of the pulmonary vein-left atrial junction rather

than electrical information as the major determinant of dormant conduction after contact force-guided pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46: 325-333.

47. Ciconte G, Chierchia GB, C DEA, et al. Spontaneous and adenosine-induced pulmonary vein reconnection after cryoballoon ablation with the second-generation device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25: 845-851.

48. Furnkranz A, Koster I, Chun KR, et al. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8: 821-825.

49. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78: 1997-2021.

50. Haneda M, Noda M, Origasa H, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *Diabetol Int*. 2018;9: 1-45.

51. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31: 2369-2429.

52. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20: 1089-1094.

53. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008;5: 679-685.

54. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96: 1379-1384.

55. Miyazaki S, Taniguchi H, Nakamura H, et al. Adenosine Triphosphate Test After Cryothermal Pulmonary Vein Isolation: Creating Contiguous Lesions Is Essential for Eliminating Dormant Conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26: 1069-1074.

56. 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.

57. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10: 1525-1533.

58. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Hot Balloon Versus Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation: Lesion Characteristics and Middle-Term Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11: e005861.

59. Chun KR, Schmidt B, Metzner A, et al. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J*. 2009;30: 699-709.

60. Kawaguchi N, Okishige K, Yamauchi Y, Kurabayashi M, Hirao K. Predictors of a Persistent Status of Pulmonary Vein Electrical Isolation by a Cryoballoon Application for Drug-Refractory Atrial

Fibrillation. *Circ J*. 2018;82: 659-665.

61. Okumura Y, Watanabe I, Iso K, et al. Mechanistic Insights Into Durable Pulmonary Vein Isolation Achieved by Second-Generation Cryoballoon Ablation. *J Atr Fibrillation*. 2017;9: 1538.

62. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, et al. Impact of adenosine-provoked acute dormant pulmonary vein conduction on recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23: 256-260.

63. Cheung JW, Lin FS, Ip JE, et al. Adenosine-induced pulmonary vein ectopy as a predictor of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6: 1066-1073.

64. Anter E, Contreras-Valdes FM, Shvilkin A, Tschabrunn CM, Josephson ME. Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39: 225-232.

65. Gula LJ, Massel D, Leong-Sit P, et al. Does adenosine response predict clinical recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22: 982-986.

66. Okumura Y, Watanabe I, Iso K, et al. Clinical utility of automated ablation lesion tagging based on catheter stability information (VisiTag Module of the CARTO 3 System) with contact force-time integral during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47: 245-252.

67. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm*. 2012;9: 1789-1795.

68. Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;17: 718-724.

69. Jourda F, Providencia R, Marijon E, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation-a prospective evaluation. *Europace*. 2015;17: 225-231.

70. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, et al. Clinical recurrence and electrical pulmonary vein reconnections after second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2016;13: 1852-1857.

## 研究業績

渡邊隆大

I	発表	①一般発表	20
		②特別発表	なし
II	論文	①原著論文	14 (単 1 / 共 13)
		②症例報告	6 (単 1 / 共 5)
		③総説	なし
III	著書		なし

## I 発表

1. 渡邊隆大, 黒川早矢香, 峯木隆志, 堀祐輔, 加藤真帆人, 奥村恭男, 中井俊子, 渡邊一郎, 平山篤志 切迫早産に至るも母子ともに救命しえた母体心不全の一例, 第 241 回日本循環器学会関東甲信越地方会, 東京, 2016 年 9 月
2. 渡邊隆大, 奥村恭男, 渡邊一郎, 永嶋孝一, 水谷博明, 磯一貴, 高橋啓子, 新井将, 黒川早矢香, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志 心アミロイドーシスの合併により, 体表面心電図から頻拍回路の推定が困難であった心房粗動の 1 例, 日本不整脈心電学会カテーテルアブレーション関連秋季大会, 福岡, 2016 年 10 月
3. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 早瀬未沙, 湯澤靖文, 阿久津尚孝, 深町大介, 加藤真帆人, 田中正史, 平山篤志 運動中に心室細動をきたした冠攣縮を有する冠動脈起始異常の 1 例, 第 29 回心臓急死研究会, 東京, 2016 年 12 月
4. 渡邊隆大, 奥村恭男, 渡邊一郎, 永嶋孝一, 磯一貴, 新井将, 黒川早矢香, 平山篤志 Relation of Structural and Electrical Remodeling of the Left Atrium and Induction of Sustained Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017 年 3 月
5. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 奥村恭男, 渡邊一郎, 磯一貴, 高橋啓子, 新井将, 水谷博明, 黒川早矢香, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志 拡張型心筋症を背景とした pleomorphic VT において, 非常に近接した部位で各々の critical isthmus を認めた一例, 第 7 回関東アブレーションフロンティア, 東京, 2017 年 6 月
6. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 奥村恭男, 渡邊一郎, 水谷博明, 磯一貴, 高橋啓子, 新井将, 黒川早矢香, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志 減衰伝導特性を有する ATP 感受性右側自由壁房室副伝導路を介した逆行性房室回帰性頻拍 (AVRT) の 1 例, カテーテルアブレーション関連大会 2017, 札幌, 2017 年 7 月
7. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 奥村恭男, 渡邊一郎, 水谷博明, 磯一貴, 高橋啓子, 新井将, 黒川早矢香, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志 His 束近傍を最早期興奮部位とし, 2 種類の VA 間隔を呈した上室性頻拍に対し, 大動脈弁無冠尖からの通電で根治しえた 1 例, カテーテルアブレーション関連大会 2017, 札幌, 2017 年 7 月
8. Ryuta Watanabe, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Masaru Arai, Hiroaki Mizutani, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama Comparative Effects of Cryoballoon, Hotballoon and Radiofrequency Ablation of Pulmonary Veins on the Intrinsic Cardiac Autonomic Nervous System, The 10th Asia

Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Yokohama, Japan, 2017, September

9. Ryuta Watanabe, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Masaru Arai, Hiroaki Mizutani, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama Comparison of Temperature of the Cryoballoon and Incidence of Early Pulmonary Vein Reconduction and Dormant Conduction, The 10<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Yokohama, Japan, 2017, September
10. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 奥村恭男, 渡邊一郎, 磯一貴, 新井将, 若松雄治, 水谷博明, 黒川早矢香, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志 Mitral Isthmus 付近の CS 内筋束を回路に含んだリエントリー性心房頻拍の 1 例, 第 30 回臨床不整脈研究会, 東京, 2018 年 1 月
11. Ryuta Watanabe, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Sayaka Kurokawa, Ichiro Watanabe, Spatial Relations between Standard Deviation of the Complex Fractionated Atrial Electrogram Intervals and Low-voltage Areas in Patients with Atrial Fibrillation, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018 年 3 月
12. Ryuta Watanabe, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Ichiro Watanabe, Atsushi Hirayama Comparison Of Ablation Modalities For Pulmonary Vein Isolation And Operators' Psychosomatic Stress, The Heart Rhythm Society's 39<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions, Boston, USA, 2018, May
13. Ryuta Watanabe, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Ermenegildo De Ruvo, Dominico Grieco, Zefferino Palama, Isabella Sensini, Borrelli Alessio, Luigi Sciarra, Scara Antonio, Leonardo Cala, Atsushi Hirayama Relationship between Ablation Index and Lesion Index for Durable Pulmonary Vein Index, 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会, 東京, 2018 年 7 月
14. Ryuta Watanabe, Koichi Nagashima, Yasuo Okumura, Kazuki Iso, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Satoshi Kunitomo, Ichiro Watanabe, Atsushi Hirayama Lesion Formation after Pulmonary Vein Isolation Using Cryoballoon and Hotballoon in Patients with Atrial Fibrillation, 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会, 東京, 2018 年 7 月
15. Ryuta Watanabe, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Ichiro Watanabe, Atsushi Hirayama Comparison of Ablation Modalities for Pulmonary Vein Isolation and Operators' Psychosomatic

Stress, 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会, 東京, 2018 年 7 月

16. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 黒川早矢香, 新井将, 若松雄治, 大塚直人, 中井俊子, 奥村恭男, 上大静脈のリモデリングにより心房細動の再発が示唆された 1 例, カテーテルアブレーション関連秋季大会 2018, 沖縄, 2018 年 11 月
17. Ryuta Watanabe, Koichi Nagashima, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Naoto Otsuka, Seina Yagyu, Sayaka Kurokawa, Toshiko Nakai, Yasuo Okumura Different Effects of Cryoballoon Ablation versus Radiofrequency Ablation on High Voltage Zones in the Pulmonary Vein-Left Atrial Junction, 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2018 年 3 月
18. Ryuta Watanabe, Koichi Nagashima, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Naoto Otsuka, Seina Yagyu, Sayaka Kurokawa, Toshiko Nakai, Yasuo Okumura Sex-Difference of Pulmonary Vein Antral Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation, 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2018 年 3 月
19. Ryuta Watanabe, Koichi Nagashima, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Naoto Otsuka, Seina Yagyu, Sayaka Kurokawa, Toshiko Nakai, Yasuo Okumura Underlying Mechanism Of Acute Pulmonary Vein Reconnections Between Radiofrequency Ablation Versus Cryoballoon Ablation Of Atrial Fibrillation, The Heart Rhythm Society's 40<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions, San Francisco, USA, 2019, May
20. Ryuta Watanabe, Koichi Nagashima, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Naoto Otsuka, Seina Yagyu, Sayaka Kurokawa, Toshiko Nakai, Yasuo Okumura Multifactorial Analysis for Sex-Differences of Pulmonary Vein Antral Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation, 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会, 横浜, 2019 年 7 月



## II 論文

### ①原著論文

1. Nagashima K, Watanabe I, Okumura Y, Iso K, Takahashi K, Watanabe R, Arai M, Kurokawa S, Nakai T, Ohkubo K, Yoda S, Hirayama A. High-voltage zones within the pulmonary vein antra: Major determinants of acute pulmonary vein reconnections after atrial fibrillation ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology* 2017; 49: 137-145
2. Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y, Nagashima K, Kogawa R, Sonoda K, Iso K, Takahashi K, Arai M, Watanabe R, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A, Nikaido M. Complex fractionated atrial electrograms, high dominant frequency regions, and left atrial voltages during sinus rhythm and atrial fibrillation. *Journal of arrhythmia* 2017; 33: 185-191
3. Iso K, Watanabe I, Kogawa R, Okumura Y, Nagashima K, Takahashi K, Watanabe R, Arai M, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A, Nikaido M. Wavefront direction and cycle length affect left atrial electrogram amplitude. *Journal of arrhythmia* 2017; 33: 269-274
4. Kogawa R, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Takahashi K, Iso K, Watanabe R, Arai M, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A, Sonoda K, Tosaka T. Left atrial remodeling: Regional differences between paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Journal of arrhythmia* 2017; 33: 483-487
5. Okumura Y, Watanabe I, Iso K, Takahashi K, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Yamaguchi N, Kogawa R, Watanabe R, Arai M, Ohkubo K, Kurokawa S, Nakai T, Hirayama A. Mechanistic Insights Into Durable Pulmonary Vein Isolation Achieved by Second-Generation Cryoballoon Ablation. *Journal of atrial fibrillation* 2017; 9: 1538
6. Yamaguchi N, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Takahashi K, Iso K, Watanabe R, Arai M, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Clinical implications of serum adiponectin on progression of atrial fibrillation. *Journal of arrhythmia* 2017; 33: 608-612
7. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakahara S, Hori Y, Iso K, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Kurokawa S, Mano H, Nakai T, Ohkubo K, Hirayama A. Hot Balloon Versus Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation: Lesion Characteristics and Middle-Term Outcomes. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2018; 11: e005861
8. Yamaguchi N, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Takahashi K, Iso K, Watanabe R, Arai M, Mano H, Kogawa R, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A, Sonoda K, Tosaka T. Impact of Sinus Node Recovery Time after Long-Standing Atrial Fibrillation Termination on the Long-

Term Outcome of Catheter Ablation. International heart journal 2018; 59: 497-502

9. Iso K, Watanabe I, Okumura Y, Nagashima K, Takahashi K, Kurokawa S, Arai M, Watanabe R, Wakamatsu Y, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A, Sonoda K, Tosaka T. No association between dormant conduction sites and pulmonary vein reconnection sites in late atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Journal of cardiology 2018; 72: 488-493
10. Watanabe R, Okumura Y, Nagashima K, Iso K, Takahashi K, Arai M, Wakamatsu Y, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Yoda S, Watanabe I, Hirayama A, Sonoda K, Tosaka T. Influence of balloon temperature and time to pulmonary vein isolation on acute pulmonary vein reconnection and clinical outcomes after cryoballoon ablation of atrial fibrillation. Journal of arrhythmia 2018; 34: 511-519
11. Monno K, Okumura Y, Saito Y, Aizawa Y, Nagashima K, Arai M, Watanabe R, Wakamatsu Y, Otsuka N, Yoda S, Hiro T, Watanabe I, Hirayama A. Effect of epicardial fat and metabolic syndrome on reverse atrial remodeling after ablation for atrial fibrillation. Journal of arrhythmia 2018; 34: 607-616
12. Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe I, Watanabe R, Arai M, Otsuka N, Yagyu S, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Okumura Y. The modified ablation index: a novel determinant of acute pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation. Journal of interventional cardiac electrophysiology 2019; 55: 277-285
13. Wakamatsu Y, Nagashima K, Nakahara S, Iso K, Watanabe R, Arai M, Otsuka N, Yagyu S, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Okumura Y. Electrophysiologic and anatomic factors predictive of a need for touch-up radiofrequency application for complete pulmonary vein isolation: Comparison between hot balloon- and cryoballoon-based ablation. Journal of cardiovascular electrophysiology 2019; 30: 1261-1269
14. Arai M, Okumura Y, Nagashima K, Watanabe I, Watanabe R, Wakamatsu Y, Otsuka N, Yagyu S, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Yokoyama K, Ikeda A, Matsumoto N, Kunimoto S, Tachibana E, Iso K, Nomoto K, Tosaka T, Sonoda K, Hirayama A. Adverse Clinical Events during Long-Term Follow-Up After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. International heart journal 2019; 60: 812-821

## ②症例報告

1. 渡邊隆大, 永嶋孝一, 奥村恭男, 渡辺一郎, 磯一貴, 高橋啓子, 新井将, 水谷博明, 黒川早矢香, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志 心アミロイドーシスの合併により, 体表面心電図からの診断が困難であった通常型心房粗動の1例 心臓 2018; 50: 397-404
2. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Watanabe I. Utility of entrainment pacing to clarify the circuit of macroreentrant tachycardia with dual early sites on activation maps. HeartRhythm case reports 2018; 4: 66-69
3. Saito Y, Nagashima K, Watanabe R, Okumura Y. Left Atrial Muscular Band Assessed by Three-dimensional Echocardiography. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2019; 58: 1369-1370
4. Yagyu S, Nagashima K, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Otsuka N, Okumura Y. Anterograde and retrograde insulated pathway conduction evidenced by intracardiac electrogram morphologies during premature ventricular contractions and sinus rhythm. HeartRhythm case reports 2019; 5: 155-158
5. Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe R, Arai M, Otsuka N, Okumura Y. Single-shot antral isolation of a common pulmonary vein by the hot balloon. HeartRhythm case reports 2019; 5: 176-178
6. Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe R, Arai M, Otsuka N, Yagyu S, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Okumura Y. Novel V-V-A response after right ventricular entrainment pacing for narrow QRS tachycardia: What is the mechanism? Journal of cardiovascular electrophysiology 2019