

Formation of low-voltage zones
on the anterior left atrial wall due to mechanical
compression by the ascending aorta

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

林田 啓

修了年 2023 年

指導教員 奥村 恭男

Formation of low-voltage zones on the anterior left atrial wall due to mechanical compression by the ascending aorta

Satoshi Hayashida MD^{1,2}  | Koichi Nagashima MD, PhD¹  |
 Sayaka Kurokawa MD, PhD¹ | Masaru Arai MD, PhD¹ |
 Ryuta Watanabe MD, PhD¹ | Yuji Wakamatsu MD¹  | Naoto Otsuka MD¹  |
 Seina Yagyu MD¹ | Kazuki Iso MD, PhD² | Yasuo Okumura MD, PhD¹

¹Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Cardiology, Kawaguchi Municipal Medical Center, Saitama, Japan

Correspondence

Koichi Nagashima, MD, PhD, Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Ohyaguchi-kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan.
 Email: cocakochan@gmail.com

Disclosures: None.

Abstract

Background: Although low-voltage zones (LVZs) in the left atrium (LA) are considered arrhythmogenic substrates in some patients with atrial fibrillation (AF), the pathophysiologic factors responsible for LVZ formations remain unclear.

Objective: To elucidate the anatomical relationship between the LA and ascending aorta responsible for anterior LA wall remodeling.

Methods: We assessed the relationship between existence of LVZs on the anterior LA wall and the three-dimensional computed tomography image measurements in 102 patients who underwent AF ablation.

Results: Twenty-nine patients (28%) had LVZs greater than 1.0 cm² on the LA wall in the LA-ascending aorta contact area (LVZ group); no LVZs were seen in the other 73 patients (no-LVZ group). The LVZ group (vs. no-LVZ group) had a smaller aorta-LA angle (21.0 ± 7.7° vs. 24.9 ± 7.1°, *p* = .015), greater aorta-left-ventricle (LV) angle (131.3 ± 8.8° vs. 126.0 ± 7.9°; *p* = .005), greater diameter of the noncoronary cusp (NCC; 20.4 ± 2.2 vs. 19.3 ± 2.5 mm; *p* = .036), thinner LA wall-thickness adjacent to the NCC (2.3 ± 0.7 vs. 2.8 ± 0.8 mm; *p* = .006), and greater cardiothoracic ratio (percentage of the area in the thoracic area, 40.1 ± 7.1% vs. 35.4 ± 5.7%, *p* < .001). The aorta-LA angle correlated positively with the patients' body mass index (BMI), and the aorta-LV angle correlated negatively with the body weight and BMI.

Conclusion: Deviation of the ascending aorta's course and distention of the NCC appear to be related to the development of LA anterior wall LVZs in the LA-ascending aorta contact area. Mechanical pressure exerted by extracardiac structures on the LA along with the limited thoracic space may contribute to the development of LVZs associated with AF.

KEYWORDS

ascending aorta, atrial fibrillation, extracardiac structures, left atrial remodeling, low-voltage zones, voltage mapping

1 | INTRODUCTION

Evidence suggests that “atrial fibrillation (AF) begets AF,” meaning that AF promotes left atrial (LA) remodeling electrophysiologically and structurally, and vice versa.¹ Use of a mapping system that allows electrophysiological and anatomical information to be combined has shown that LA remodeling can ultimately manifest as low-voltage zones (LVZs).² Previously reported studies have shown the existence of LVZs in the LA to be a strong predictor of AF recurrence after pulmonary vein isolation (PVI),³ and LVZ ablation added to the PVI has been shown to improve the ablation outcomes.⁴ LVZs are commonly seen on the anterior LA wall in patients with AF,^{5–7} but the pathophysiologic factors responsible for development of such LVZs have not been fully elucidated. Mechanical compression of the LA by extracardiac structures such as the vertebrae and descending aorta has been associated with development of LVZs on the posterior LA wall.⁵ On the basis of this reported association, we hypothesized that mechanical compression by an anatomically deviated or expanded ascending aorta is, at least in part, responsible for development of LVZs on the anterior wall of the LA. We conducted a retrospective study in which we evaluated the relationship between the anatomical features of the ascending aorta and sinus of Valsalva and distribution of the LVZs on the anterior LA wall in patients with AF.

2 | METHODS

2.1 | Study patients

The study included 102 patients (77 men, 25 women; mean age 64 ± 10 years) who had undergone radiofrequency (RF) ablation of AF at Nihon University Itabashi Hospital or Kawaguchi Municipal Medical Center between September 2016 and April 2019. Before the ablation procedure, all had undergone cardiac computed tomography (CT) and transthoracic echocardiography, all had undergone voltage mapping during sinus rhythm. The study was approved by Nihon University Itabashi Hospital Clinical Research Judging Committee and Kawaguchi Municipal Medical Center Ethics Committee.

2.2 | Cardiac imaging and the image analyses

A median of 14 (8, 16) days before the ablation procedure, multi-detector helical three-dimensional (3D) CT was performed with a 320-row detector, dynamic volume CT scanner (Aquilion ONE; Toshiba Medical Systems). The scanning was performed at a slice thickness of 0.5 mm, gantry rotation time of 350 ms, tube voltage of 120 kV, and tube current of 300–580 mA for optimum detection of fine structures (resolution of approximately 0.3 mm). Each patient's heart rate was maintained at less than 65 bpm by administration of landiolol, and nonionic iodinated contrast (Iomeron, Eisai Co) was injected at 0.07 ml/kg/s for 9 s. The timing of the image acquisition

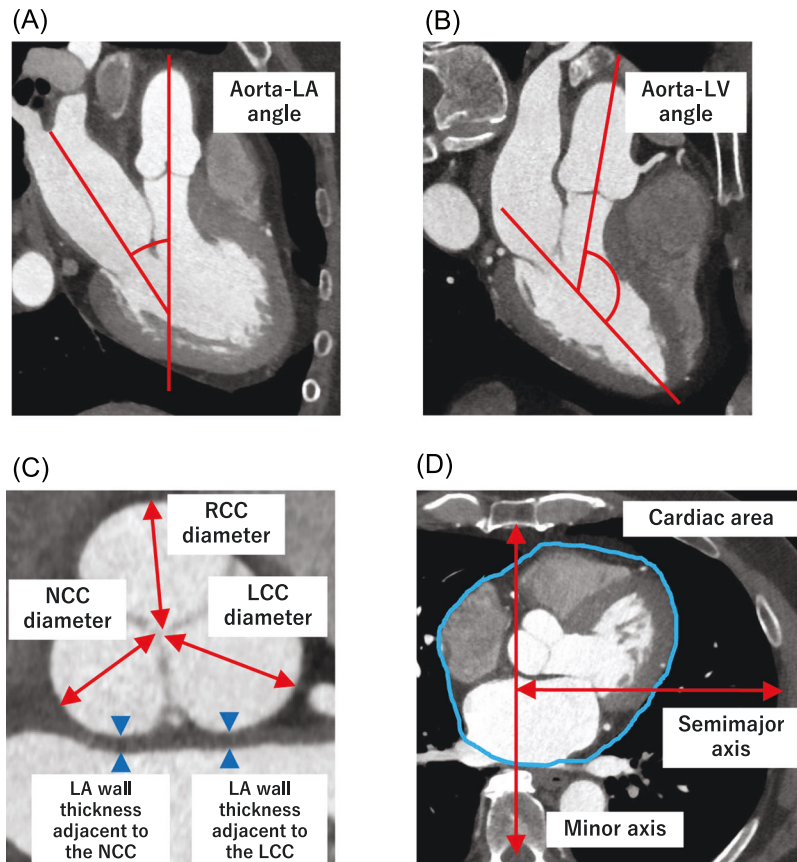
was determined by bolus tracking software; imaging was initiated when contrast reached the LA. End-expiratory phase images were obtained by gating the image acquisition to 65%–75% of the R-R interval on the lead II electrocardiogram during sinus rhythm or AF rhythm. The acquired CT images were transferred to a workstation (ZIO M900 3.0; QUADRA: Amin Co., Ltd.).

For the purpose of the study, we measured the angles between the LA and extracardiac structures in all patients. These were the angle between the midline of the ascending aorta and midline of the LA (aorta-LA angle), that is, line connecting the right PV carina to the center of the mitral valve (Figure 1A), and the angle between the midline of the ascending aorta and left ventricle (aorta-LV angle), that is, line connecting the mitral valve and LV apex (Figure 1B). The surface diameter of each aortic valve cusp (LCC, left coronary cusp; NCC, noncoronary cusp; RCC, right coronary cusp), and the LA wall thickness adjacent to the NCC and LCC were also measured (Figure 1C). Furthermore, the thoracic area was calculated with multiplication of the semi-major axis and semiminor axis of the thorax and π in the CT image at the level of the five-chamber view including the atria, ventricles, and the sinus of Valsalva (Figure 1D). The cardiac area was measured by tracing in the same CT image. The cardiothoracic ratio was calculated as a percentage of the cardiac area in the thoracic area.

2.3 | Electrophysiologic study with 3D voltage mapping

All antiarrhythmic drugs had been discontinued for at least five half-lives and the electrophysiologic study with voltage mapping was performed under conscious sedation achieved with dexmedetomidine, propofol, and fentanyl.^{8,9} Two long sheaths (an Agilis steerable sheath and an SLO sheath; St. Jude Medical Inc.) were positioned in the LA, after the transseptal puncture. If the patient was in an AF rhythm, low energy (10–20 J) intracardiac cardioversion was performed with the use of a BeeAT catheter (Japan Lifeline) placed in the coronary sinus. An activated clotting time over 300 s was maintained during the procedure by administration of heparin. After the maximum, minimum and average LA pressure were measured through the SLO during sinus rhythm, the study was performed with use of a 3D mapping system (CARTO 3; Biosense Webster) and a multispline catheter with 2-mm interelectrode spacing (Pentaray NAV; Biosense Webster).

High-density electroanatomical maps were obtained during sinus rhythm. Bipolar signals were acquired, with a high-pass filter set at 30 Hz and low-pass filter set at 500 Hz. LVZs were identified as areas with a bipolar peak-to-peak voltage amplitude of less than 0.5 mV.^{4–7,10,11} In addition, the ascending aorta was reconstructed by means of the 3D mapping system and merged with the LA voltage map. The electroanatomical maps were merged with the CT images that had been obtained. For the purpose of the study, we measured the LVZs on the anterior LA wall in the areas of contact between the LA and the ascending aorta and sinus of Valsalva.



$$\text{Thoracic area (cm}^2\text{)} = \text{Semimajor axis} * \text{Minor axis} / 2 * \pi$$

$$\text{Cardiothoracic ratio (\%)} = \text{Cardiac area (cm}^2\text{)} / \text{Thoracic area (cm}^2\text{)} * 100$$

FIGURE 1 Representative three-dimensional computed tomography images showing how the aorta-left atrium angle (A), aorta-left ventricle angle (B), diameter of coronary cusp, LA wall thickness adjacent to the NCC and LCC (C), semimajor axis, minor axis, and cardiac area (D) are measured. Calculation formula of the thoracic area and cardiothoracic ratio (D). Ao, ascending aorta; LA, left atrium; LCC, left coronary cusp; LV, left ventricle; LVZ, low-voltage zone; NCC, noncoronary cusp; RCC, right coronary cusp

2.4 | Ablation procedure

Ablation was guided by the CARTO 3 mapping system, and RF energy was applied by means of a 3.5-mm open-irrigated-tip catheter (Navistar ThermoCoolSmartTouch SF; Biosense Webster) at an irrigation flow rate of 17–30 ml/min, power of 25–35 W, and temperature of 45°C, under sedation achieved by continuous infusion of propofol and dexmedetomidine and intermittent administration of fentanyl. RF was delivered point-by-point with a target contact force of more than 10 g, target ablation indices of 450 on the anterior wall and 400 on the posterior wall, and an interlesion distance of less than 6 mm. A real-time automated tagging module (VisiTag Module, CARTO3; Biosense Webster) was used to assist in the creation of a contiguous PVI circle. To prevent esophageal injury, the RF applications were terminated when the probe-monitored esophageal temperature reached 40°C or higher. The ipsilateral PVs were ablated circumferentially, and successful PVI was affirmed by absence

of LA conduction. At least 30 min after the PVI, 30 mg of adenosine triphosphate was injected to confirm PV conduction block. After the procedure, burst pacing was performed to induce AF or atrial tachycardia (AT), including common atrial flutter (AFL). If AT was induced, activation mapping during AT and/or entrainment pacing was performed to diagnose the tachycardia circuit. AF sustainment was defined as AF lasting longer than 30 s. Electrograms were recorded on a LabSystem PRO (Bard Electrophysiology).

2.5 | Follow-up

Antiarrhythmic drugs were resumed after ablation at the discretion of the attending physician. All patients were followed-up at our outpatient clinic, where 12-lead electrocardiograms were recorded at 2 weeks, 1 month, and then every 1–3 months after the procedure. Twenty-four-hour Holter recordings were

performed 3–6 months after the ablation; the blanking period was 3 months. Recurrence was defined as any symptomatic or documented atrial arrhythmia including AF and AT lasting 30 s or longer.

2.6 | Data and statistical analyses

We divided the patients into those with LVZs above 1.0 cm² on the anterior LA wall in the LA-ascending aorta contact area (LVZ group)⁶ and those without such LVZs (no-LVZ group). We then compared the variables and measurements between the two groups.

Continuous variables are expressed as mean ± SD values or median and interquartile range, and categorical variables are expressed as the number and percentage of patients. A Student's *t* test or Mann–Whitney *U* test was used, as appropriate, to analyze the between-group differences in the continuous variables, and a chi-square test was used to analyze the between-group differences in the dichotomous variables unless the expected values in the cells were less than 5, in which case a Fisher's exact test was used. The strength of the relationship between the continuous variables (body weight [BW], maximum LA pressure, size of the LVZs in the LA-ascending aorta contact areas, aorta-LA angle, aorta-LV angle, NCC diameter, LA wall thickness adjacent to the NCC, semimajor axis, and cardiothoracic ratio) was assessed on the basis of the Pearson's correlation coefficient. All statistical analyses were performed with JMP 11 software (SAS Institute), and a *p* < .05 was considered statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Patient characteristics, echocardiographic variables, and LA pressure

Of the 102 patients with AF, 29 (28%) had LVZs above 1.0 cm² on the anterior LA wall in the LA-ascending aorta contact areas (LVZ group), and the other 73 patients had no such LVZs (no-LVZ group). The clinical characteristics of the patients, their echocardiographic variables, and LA pressures are shown per study group in Table 1. A male sex was significantly less prevalent and the BW was significantly lower in the LVZ group than no-LVZ group. The maximum LA pressure was significantly greater in the LVZ group than no-LVZ group, and the average LA pressure tended to be greater in the LVZ group. There were no significant between-group differences in the comorbidities, prevalence of paroxysmal AF, CHADS₂ scores, AF-associated biomarkers, use of antiarrhythmic drugs before the procedure, echocardiographic measurements, and assessment of the moderate or severe valvular diseases.

TABLE 1 Patient clinical characteristics, echocardiographic variables, and left atrial pressure, per study group

	LVZ group (n = 29)	No-LVZ group (n = 73)	<i>p</i> Value ^a
Clinical characteristics			
Age (years)	67 ± 9	63 ± 10	.06
Male sex, <i>n</i> (%)	17 (58)	60 (82)	.01
BW (kg)	62 ± 14	69 ± 12	.01
BMI (kg/m ²)	24 ± 5	25 ± 4	.27
Paroxysmal AF, <i>n</i> (%)	13 (45)	38 (52)	.51
Hypertension, <i>n</i> (%)	17 (59)	41 (56)	.82
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	2 (7)	7 (10)	.67
Heart failure, <i>n</i> (%)	4 (14)	8 (11)	.69
Prior stroke, <i>n</i> (%)	4 (14)	5 (7)	.26
Ischemic heart disease, <i>n</i> (%)	0 (0)	3 (4)	.27
CHADS ₂ score	1 (1–2)	1 (0–2)	.27
Antiarrhythmic drug use, <i>n</i> (%)	20 (69)	37 (51)	.09
Class I, <i>n</i> (%)	5 (17)	13 (18)	.95
Class III, <i>n</i> (%)	1 (3)	1 (1)	.49
Class IV, <i>n</i> (%)	16 (55)	26 (36)	.07
β-Blocker, <i>n</i> (%)	12 (41)	37 (51)	.40
Serum creatinine (mg/dl)	0.88 ± 0.20	0.86 ± 0.17	.56
NT-proBNP (pg/ml)	224 (119–120- 3)	218 (74–774)	.24
Initial AF ablation, <i>n</i> (%)	7 (24)	10 (14)	.20
Echocardiographic variables			
LVEF (%)	65 ± 10	66 ± 10	.67
LAD (mm)	42 ± 7	41 ± 8	.77
LVDd (mm)	45 ± 6	48 ± 5	.052
LVDs (mm)	29 ± 7	30 ± 6	.57
E/e'	10.8 ± 3.8	10.0 ± 4.2	.43
Valvular disease (moderate or severe)			
AR/AS, <i>n</i> (%)	2 (7)	1 (1)	.13
MR, <i>n</i> (%)	0 (0)	4 (5)	.20
LA pressure, <i>n</i> (%)	18 (62)	40 (55)	.50
Maximum (mmHg)	18 ± 4	15 ± 5	.03

TABLE 1 (Continued)

	LVZ group (n = 29)	No-LVZ group (n = 73)	p Value ^a
Minimum (mmHg)	7 ± 4	5 ± 3	.10
Average (mmHg)	11 ± 4	9 ± 3	.06

Note: Mean ± SD or median (interquartile range) values or number (%) of patients are shown.

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AR, aortic regurgitation; AS, aortic stenosis; AT, atrial tachycardia; BMI, body mass index; BW, body weight; LA, left atrial; LAD, left atrial diameter; LVDd, left ventricular diastolic diameter; LVDs, left ventricular systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVZ, low-voltage zone; MR, mitral regurgitation.

^aLVZ group versus no-LVZ group.

3.2 | Association between anatomical and electrophysiologic features and LVZs

Electrophysiologic features of the LVZs and CT-based measurements are shown per study group in Table 2. On the voltage mapping, 1263 ± 623 points were obtained per patient. In all patients, the NCC and LCC were adjacent to the anterior LA wall, and all anterior LVZ

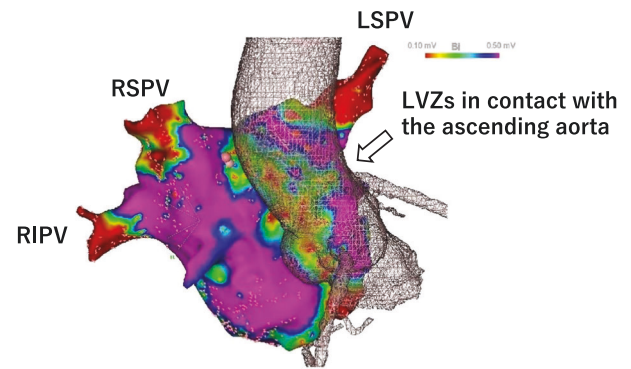


FIGURE 2 Representative bipolar voltage map of the left atrium in a patient with LVZs on the anterior LA wall in the LA-ascending aorta contact area. The blue, green, yellow, orange, and red areas indicate LVZs (<0.5 mV), and the purple areas are those of higher voltage (≥0.5 mV).

LSPV, left atrial pulmonary vein; LVZs, low-voltage zones; RIPV, right inferior pulmonary vein; RSPV, right superior pulmonary vein

areas were adjacent to these cusps. A 3D mapping image and anatomical contact between the LA and ascending aorta in a patient with such LVZs is shown in Figure 2. Median size (area) of the LVZs in the LA-ascending aorta contact areas was 2.3 (1.1–4.0) cm².

TABLE 2 Electrophysiologic and computed tomography-based study data, per study group

	LVZ group (n = 29)	No-LVZ group (n = 73)	p Value ^a
Electrophysiologic features			
Number of voltage mapping points	1431 ± 757	1197 ± 553	.10
LVZ size (mm ²) (at LA-ascending aorta contact areas)	2.3 (1.1–4.0)	0 (0–0)	<.0001
CT-based measurements			
Aorta-LA angle (°)	21.0 ± 7.0	24.9 ± 7.1	.02
Aorta-LV angle (°)	131.3 ± 8.8	126.0 ± 7.9	.005
NCC diameter (mm)	20.4 ± 2.2	19.3 ± 2.5	.04
LCC diameter (mm)	18.7 ± 2.5	19.3 ± 2.7	.35
RCC diameter (mm)	18.6 ± 2.5	19.3 ± 2.7	.26
LA wall thickness adjacent to the NCC (mm)	2.3 ± 0.7	2.8 ± 0.8	.006
LA wall thickness adjacent to the LCC (mm)	2.8 ± 0.9	2.9 ± 1.0	.60
Semimajor axis (cm)	12.1 ± 1.0	12.6 ± 1.0	.04
Minor axis (cm)	14.0 ± 1.7	14.3 ± 1.6	.35
Thoracic area (cm ²)	266 ± 39	283 ± 41	.06
Cardiac area (cm ²)	106 ± 24	100 ± 20	.18
Cardiothoracic ratio (%)	40.1 ± 7.1	35.4 ± 5.7	<.001

Note: Mean ± SD or median (interquartile range) values are shown.

Abbreviations: LA, left atrium; LCC, left coronary cusp; LVZ, low-voltage zone; NCC, noncoronary cusp; RCC, right coronary cusp.

^aLVZ group versus no-LVZ group.

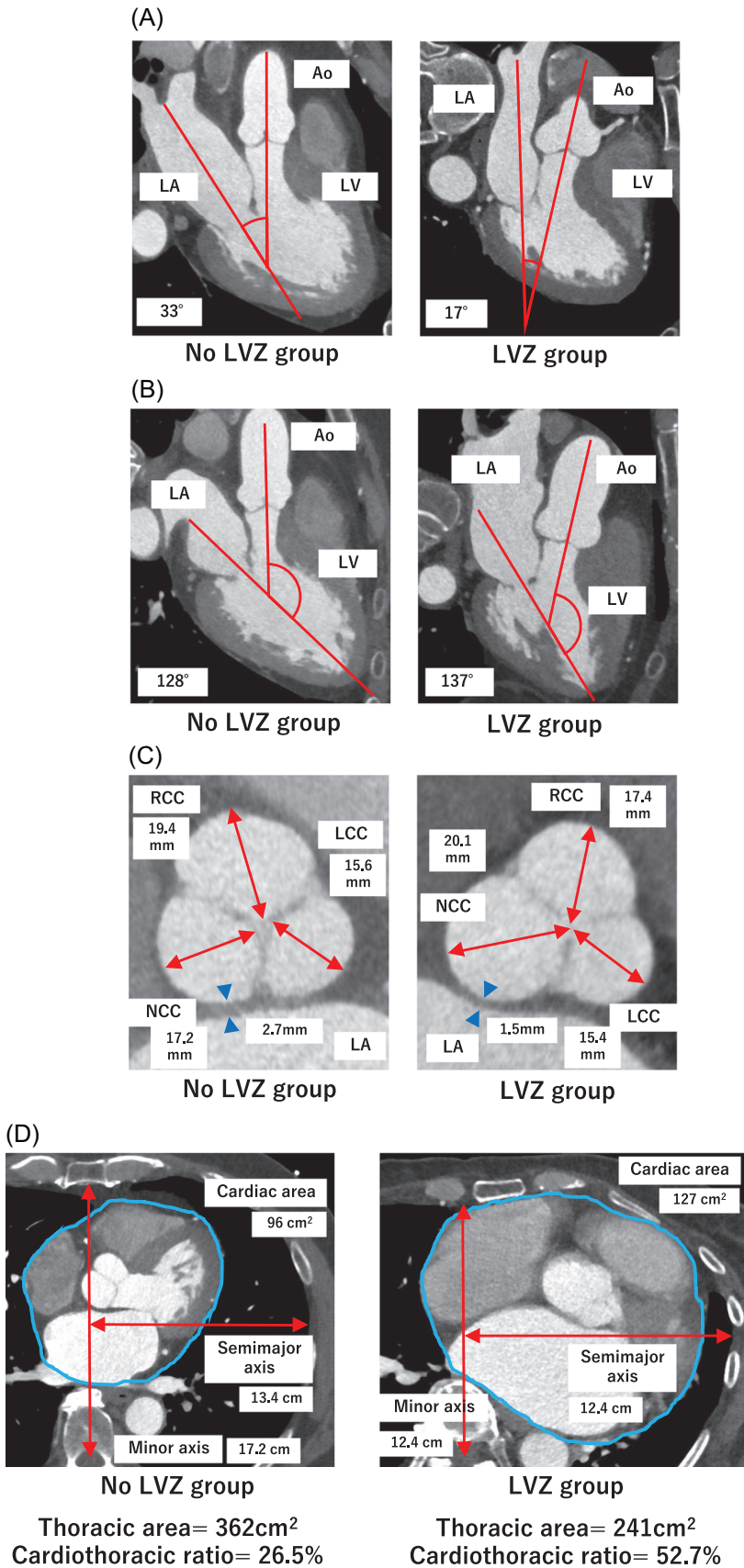


FIGURE 3 Representative three-dimensional computed tomography images showing the measurements of the aorta-left atrium angle (A), aorta-left ventricle angle (B), coronary cusp (C), parameter of the cardiac area and thoracic area, and cardiothoracic ratio (D) in patients without LVZs (left panels) and patients with LVZs (right panel). Ao, ascending aorta; LA, left atrium; LCC, left coronary cusp; LV, left ventricle; LVZ, low-voltage zone; NCC, noncoronary cusp; RCC, right coronary cusp

The aorta-LA angle was smaller ($21.0 \pm 7.7^\circ$ vs. $24.9 \pm 7.1^\circ$; $p = .02$), aorta-LV angle larger ($131.3 \pm 8.8^\circ$ vs. $126.0 \pm 7.9^\circ$; $p = .005$), NCC surface diameter greater (20.4 ± 2.2 vs. 19.3 ± 2.5 mm; $p = .04$), and cardiothoracic ratio greater ($40.1 \pm 7.1\%$ vs. $35.4 \pm 5.7\%$; $p < .001$) in the LVZ group than no-LVZ group. The thoracic area in the LVZ group tended to be smaller than in the no-LVZ group (266.3 ± 39.1 vs. 283.3 ± 40.5 cm²; $p = .06$) (Figure 3A–D).

Results of the correlation analysis are shown in Figures 4 and 5. A significant inverse correlation was found between the size of the LVZs in the LA-ascending aorta contact areas and size of the aorta-LA angle, and a significant positive correlation was found between the size of these LVZs and size of the aorta-LV angle and of the NCC diameter (Figure 4). Furthermore, the LA wall thickness adjacent to the NCC was thinner in the LVZ group than no-LVZ group (2.3 ± 0.7 vs. 2.8 ± 0.8 mm, $p = .006$), but there were no between-group differences in the diameters of the RCC and LCC or the LA wall thickness adjacent to the LCC (Figure 3C). A significant inverse correlation was found between the aorta-LV angle and patients' BW and body mass index (BMI), and a significant positive correlation was found between the aorta-LA angle and patients' BMI (Figure 5).

3.3 | AF/AT inducibility and recurrence

After the PVI, the AT inducibility and AF sustainment were similar between the 2 groups (Table 3). During a median follow-up period of 12.8 months (7.5–25.3) AF recurred in 20 patients (20%) and AT was documented in 10 patients (10%). The recurrences of AF and AT were similar between two groups (Table 3).

4 | DISCUSSION

4.1 | Main findings

Our main findings were as follows: (1) A female sex was more prevalent, BW lower, the cardiothoracic ratio greater, and the distance between the LA wall thickness adjacent to the NCC thinner in the LVZ group than no-LVZ group; (2) the size (area) of the LVZs on the anterior LA wall in the LA-ascending aorta contact areas correlated negatively with the aorta-LA angle and positively with the aorta-LV angle and NCC diameter; and (3) the aorta-LV angle correlated negatively with the BW and BMI, whereas the aorta-LA angle correlated positively with the BMI.

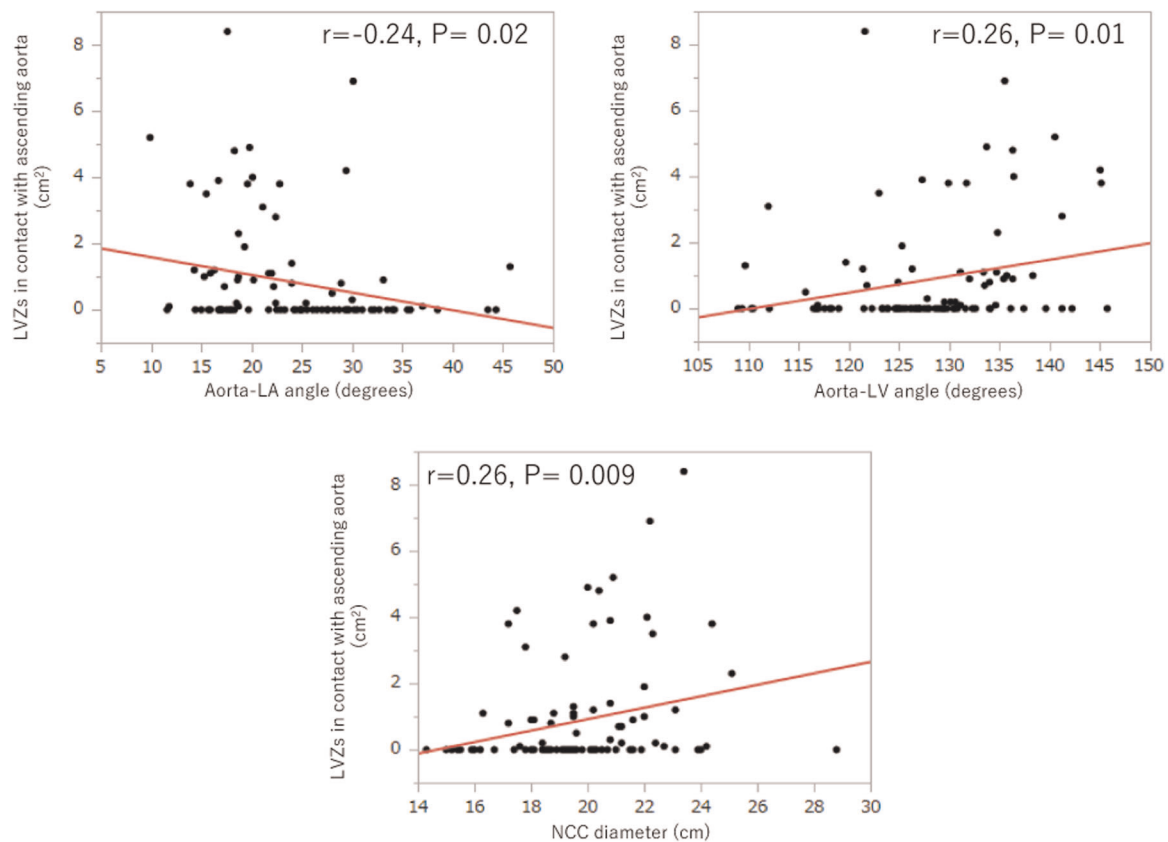


FIGURE 4 Scatterplots showing the correlation between the low-voltage zones (LVZs) ($n = 102$, 0 – 8.4 cm²) in the LA-ascending aorta contact area and aorta-LA angle (upper left panel), aorta-LV angle (upper right panel), and noncoronary cusp (NCC) diameter (lower panel). LA, left atrium; LV, left ventricle

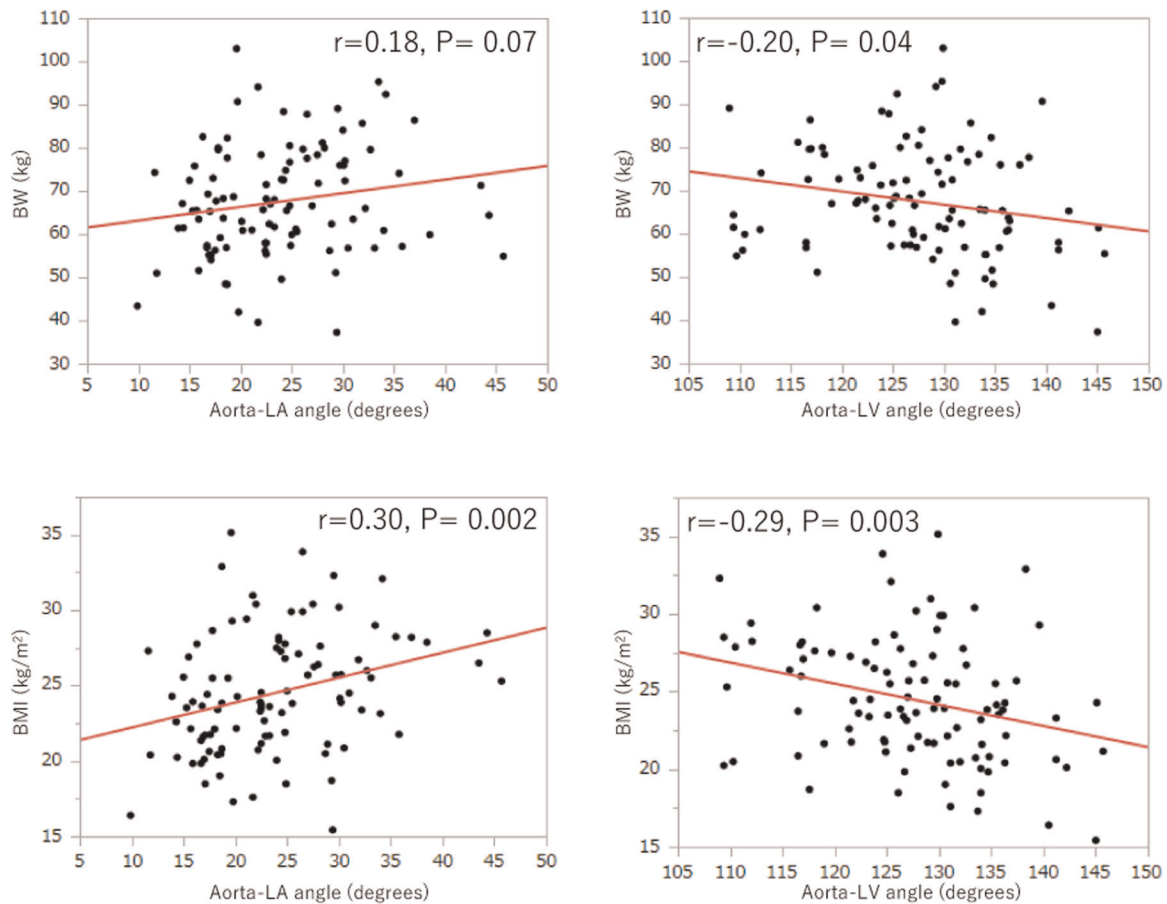


FIGURE 5 Scatterplots showing the correlation between the patients' body weight (BW) and body mass index (BMI) and the aorta-LA angle (left panels) and aorta-LV angle (right panels). LA, left atrium; LV, left ventricle

In general, LVZs are commonly seen in patients with AF. The incidence among patients with persistent AF is 35%, and among patients with paroxysmal AF, the incidence is 10%. LVZs have been shown to independently predict AF recurrence after the PVI,^{3,12} and LVZs reflecting LA remodeling are frequently detected on the anterior LA wall.^{6,10,11} With the ascending aorta being the structure closest to the LA, we hypothesized that mechanical compression caused by an anatomically deviated or expanded ascending aorta leads to the development of LVZs on the anterior LA wall.⁶ The aorta-LA angle was narrow and the aorta-LV angle was wide in our study patients with anterior LA wall LVZs, suggesting that the ascending aorta had sunk into the anterior LA wall due a deviation in its course and distention of the NCC. These deformities might have been the result of aortic root dilation due to aging and hypertension.^{13,14} The NCC is adjacent to the anterior LA wall, and, because of the relatively low LA pressure, it might easily collapse against the LA. Our anatomical findings support our hypothesis. The increased LA pressure in the LVZ group also supports our hypothesis.

The anterior LA wall LVZs were more prevalent among female patients and patients with a lower BW. Furthermore, in our

data, the LVZ group had a higher cardiothoracic ratio with a tendency of a smaller thoracic area. A deviation in the course of the ascending aorta and a dilated sinus of Valsalva in patients with a small thoracic cavity may increase the intrathoracic pressure. Mechanical compression of the LA by the aorta might promote local myocardial fibrosis and electrophysiologic remodeling. In such cases, the intrathoracic space, which normally compensates for the pressure gradient, would be limited.

We, thus, suggest that dilation of the aortic root leads to the development of LVZs on the anterior LA wall. LA remodeling is generally thought to be related to the arrhythmic substrate. However, in our study, we found no association between LVZs on the anterior LA wall and AF sustainment/AT inducibility during the procedure after the PVI or AF/AT recurrence after ablation. Despite no statistically significance, the percentage of the post-PVI inducibility of LA flutter during the procedure was appropriately double in the LVZ group (21% vs. 12% in no-LVZ group, $p = .28$). Therefore, remodeling of the anterior LA wall may contribute a little to the arrhythmic substrate, and catheter ablation of LVZs on the anterior LA wall might not always be a critical target for the prevention of AF or AT recurrences.

TABLE 3 Arrhythmogenicity and arrhythmia substrate after the ablation procedure, per study group

	LVZ group (n = 29)	No-LVZ group (n = 73)	p Value ^a
During the procedure after the PVI			
AF sustainment, n (%)	11 (38)	23 (32)	.53
AT inducibility, n (%)			
LA flutter	6 (21)	9 (12)	.28
Common AFL	3 (10)	9 (12)	.78
Antiarrhythmic drug use after ablation			
Class I	6 (21)	12 (16)	.61
Class III	1 (3)	2 (3)	.85
Class IV	14 (48)	38 (52)	.73
Recurrence during the follow-up period, n (%)			
Any atrial arrhythmia	8 (28)	18 (25)	.76
AF	6 (21)	14 (19)	.86
AT	3 (10)	7 (10)	.91

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; AT, atrial tachycardia; LA, left atrium; LVZ, low-voltage zone; PVI, pulmonary vein isolation.

^aLVZ group versus no-LVZ group.

4.2 | Limitations

Our study was limited by its execution as a retrospective study of a relatively small group of patients. In addition, the patient characteristics that might have influenced the study results were not controlled for. Nonetheless, we meticulously evaluated the factors potentially supporting our hypothesis that LVZs on the anterior LA wall develop as a result of a deviated aorta and increased LA pressure. Another limitation is that intracardiac cardioversion was performed in patients who were in AF rhythm before voltage mapping, and the LA voltage measured immediately after defibrillation might not be accurate. Further, especially in the patients with persistent AF, the voltage maps obtained during sinus rhythm might not have corresponded precisely to the anatomy depicted by the CT performed during AF because of the difference in the rhythm and time between the CT study and ablation.

5 | CONCLUSION

In examining the relationship between the anatomical features of the ascending aorta and sinus of Valsalva and distribution of the LVZs on the anterior LA wall in patients with AF, we found that a relatively small intrathoracic space along with a relatively low BW and BMI might affect the course of the ascending aorta and lead to mechanical compression of the LA. In addition to this anatomical change, distention of the NCC, an

increased LA pressure, and sinking of the ascending aorta into the anterior LA appear to promote the development of LVZs on the anterior LA wall. Progressive remodeling of the anterior LA wall may not be implicated in LA arrhythmogenicity.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Satoshi Hayashida  <http://orcid.org/0000-0002-8240-6201>

Koichi Nagashima  <http://orcid.org/0000-0003-2326-225X>

Yuji Wakamatsu  <http://orcid.org/0000-0002-1540-8514>

Naoto Otsuka  <http://orcid.org/0000-0002-6931-8522>

REFERENCES

1. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968.
2. Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, et al. Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high-density electro-anatomical mapping correlate with left atrial function. *Int J Cardiol*. 2018;272:108-112.
3. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):285-292.
4. Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):825-833.
5. Hori Y, Nakahara S, Tsukada N, et al. The influence of the external structures in atrial fibrillation patients: relationship to focal low voltage areas in the left atrium. *Int J Cardiol*. 2015;181:225-231.
6. Nakahara S, Yamaguchi T, Hori Y, et al. Spatial relation between left atrial anatomical contact areas and circular activation in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(5):515-523.
7. Nakahara S, Hori Y, Nishiyama N, et al. Influence of the left atrial contact areas on fixed low-voltage zones during atrial fibrillation and sinus rhythm in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(11):1259-1268.
8. Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe I, et al. The modified ablation index: a novel determinant of acute pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(3):277-285.
9. 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(2):137-145.
10. Hori Y, Nakahara S, Nishiyama N, et al. Impact of low-voltage zones on the left atrial anterior wall on the reduction in the left atrial appendage flow velocity in persistent atrial fibrillation patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(3):299-306.
11. Kumagai K, Toyama H, Zhang B. Effects of additional ablation of low-voltage areas after Box isolation for persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2019;35(2):197-204.
12. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-1767.

13. Boufi M, Guivier-Curien C, Loundou AD, et al. Morphological analysis of healthy aortic arch. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(5): 663-670.
14. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension (Dallas, TX: 1979).* 2001;37(5): 1229-1235.

How to cite this article: Hayashida S, Nagashima K, Kurokawa S, et al. Formation of low voltage zones on the anterior left atrial wall due to mechanical compression by the ascending aorta. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;1-10.
<https://doi.org/10.1111/jce.15076>

心房細動患者における上行大動脈の機械的圧迫による左房前壁の低電位領域形成についての検討

林田啓、永嶋孝一、黒川早矢香、新井将、渡邊隆大、若松雄治、大塚直人、野牛聖那、磯一貴、奥村恭男

背景

左房における低電圧領域（LVZ）は、心房細動患者において不整脈基質になり得ると考えられているが、低電位領域を形成する機序は未だ不明である。

目的

心房細動患者における左房と上行大動脈の解剖学的関係を調べ、左房前壁におけるLVZとの関係性を明らかにする。

方法

日本大学医学部附属板橋病院および川口市立医療センターにおいて心房細動のアブレーションを受けた102名の患者を対象に、アブレーション時に施行した3Dマッピングシステムの画像を用いて左房前壁のLVZの有無およびその面積を測定し、術前に施行した3DCT画像を用いた心臓や上行大動脈の解剖学的評価との関係性を評価し、後ろ向きに解析した。

結果

29例（28%）では左房-上行大動脈が接触領域の左房前壁に1.0cm²以上のLVZが認められ（LVZ群）（図2）、他の73例ではLVZは認められなかった（no-LVZ group）。LVZ group（vs. no-LVZ group）では、大動脈と左房との角度（Aorta-LA angle）が小さく（ $21.0 \pm 7.7^\circ$ vs. $24.9 \pm 7.1^\circ$, $p=0.015$ ）（図3A）、大動脈と左心室（LV）との角度（Aorta-LV angle）が大きく（ $131.3 \pm 8.8^\circ$ vs. $126.0 \pm 7.9^\circ$, $p=0.005$ ）（図3B）、無冠尖（NCC）径が大きく（NCC： 20.4 ± 2.2 vs. 19.3 ± 2.5 mm; $p=0.036$ ）、NCCに隣接する左房壁厚が薄く（ 2.3 ± 0.7 vs. 2.8 ± 0.8 mm; $p=0.006$ ）（図3C）、胸郭に占める心臓の面積が大きかった（ $40.1 \pm 7.1\%$ vs. $35.4 \pm 5.7\%$; $p<0.001$ ）（図3D）。また、Aorta-LA angleは患者の体格指数（BMI）と正の相関があり、Aorta-LV angleは体重およびBMIと負の相関があった（図5）。

結論

左房前壁のLVZの存在には、上行大動脈の走行とNCCの拡張が関係していた。上行大動脈などの心外構造物が左房に与える機械的圧迫や、胸郭の空間的制限がLVZの形成に関与している可能性がある。

1 はじめに

フランスの Haissaguerre らにより発作性心房細動の多くが肺静脈起源の心房期外収縮をきっかけとしていることが 1998 年に明らかとなった¹。そこで肺静脈周囲にカテーテルで高周波通電を行い、肺静脈に入り込んでいる心筋と心房筋を隔離することで心房細動の発生を抑制できるという可能性をもとに発展してきた肺静脈隔離術 (PVI) は、現在心房細動に対する根治術として確立した治療方法である。しかしながら、心房細動の発症のメカニズムには高血圧症や肥満、糖尿病、睡眠時無呼吸症候群など様々な要因が複雑に影響すると考えられている²。これらの要因により心内において生じた電氣的な伝導異常や解剖学的な構造変化が左心房内でリエントリー回路を形成し、そこに肺静脈内からの異常な電気活動が加わることによって心房細動が発症すると現在は考えられている。また逆に、心房細動自体も電気生理学および解剖学的に左房のリモデリングを促進するとされ、心房細動の持続期間は左房のリモデリングの進行に深い影響を与えている³。

循環器内科医が PVI を行う際に用いる 3D マッピングシステムは、心内の電気生理学的情報と解剖学的情報をリアルタイムに取得することができ、特に左房のリモデリングの情報に低電位領域 (LVZ) として確認できることが示されている⁴。これまでの研究では、左房における LVZ の存在は PVI 後の心房細動再発の強い予測因子であり⁵、PVI に LVZ 焼灼を追加するとアブレーションの成績が向上することを示す論文もある⁶。LVZ の形成機序として、既知の高血圧症や糖尿病、肥満などの内因性の要因に加えて、椎体などの心外構造物が左房へ物理的に圧排し左房後壁における局所の LVZ を形成することが報告されている⁷。しかし LVZ は心房細動患者の左房前壁に見られることが多いにも関わらず⁷⁻⁹、LVZ 前壁における心外構造物の影響は完全には解明されていない。今回我々は、解剖学的に逸脱または拡張した上行大動脈による機械的圧迫が左房前壁の LVZ の発生に少なくとも部分的に関与していると仮定した。そこで心房細動患者の上行大動脈およびバルサルバ洞の解剖学的特徴と左房前壁の LVZ の分布との関係性を評価する後方視的研究を実施した。

2 方法

2-1 対象患者

2016 年 9 月から 2019 年 4 月までに日本大学板橋病院と川口市立医療センターで心房細動に対するカテーテルアブレーションを受けた患者 102 例 (男性 77 例、女性 25 例、平均年齢 64 ± 10 歳) を対象とした。全症例においてアブレーション施行前に心臓コンピュー

タ断層撮影 (CT) および経胸壁心エコー検査を行い、またアブレーション前に洞調律中の左心房のマッピングを行った。また本研究は、日本大学板橋病院臨床研究判定委員会(RK-191210-6)および川口市立医療センター倫理委員会(2020-26)の承認を得た。

2-2 3DCT 画像検査および測定方法

カテーテルアブレーションの前 (中央値 14 日, 8-16 日) に、320 列検出器搭載ダイナミックボリューム CT スキャナ (Aquilion ONE; 東芝メディカルシステムズ) を用いてマルチディテクターヘリカル 3 次元 (3D) CT を実施した。スライス厚 0.5mm, ガントリー回転時間 350ms, 管電圧 120kV, 管電流 300-580mA でスキャンし、微細構造の最適な検出を行った (分解能約 0.3mm)。心拍数は landiolol (β 遮断薬) の投与により 65bpm 以下とし、非イオン性ヨード造影剤 (イオメロン, エーザイ株式会社) を 0.07ml/kg/sec の速度で 9 秒間注入した。画像取得のタイミングはボラス追跡ソフトにより決定され、造影剤が左心房に到達した時点で撮影を開始した。洞調律または心房細動時の心電図における II 誘導の R-R 間隔の 65%~75% で画像取得をゲーティングし、呼気終末期における画像を撮像した。撮像された CT 画像はワークステーション (ZIO M900 3.0; QUADRA: アミン株式会社) へ転送し、全ての患者において次に示す通り左心房と心臓外の構造物との間の角度や壁厚、面積、構造物の径を測定した。なお、測定値は一定の客観性を保つために同一箇所を 2 回測定し、その平均値を算出した。バルサルバ洞は、上行大動脈を 2 つの View で垂直に切るように描出し、左房と最も接近する断面像で測定した。

測定項目: 上行大動脈の正中線と左心房の正中線との角度 (Aorta-LA angle) (図 1A)、上行大動脈の正中線と左心室との角度 (Aorta-LV angle) (図 1B)、各大動脈弁尖径 (LCC: 左冠状動脈尖, NCC: 非冠状動脈尖, RCC: 右冠状動脈尖)、NCC および LCC に隣接する左心房の壁厚 (図 1C)、心房、心室、バルサルバ洞を含む Five chamber view レベルの断面像における推算胸郭面積と心臓の面積 (図 1D)、心胸郭比 (心臓面積/推算胸郭面積 *100%)。

2-3 電気生理検査および左心房マッピング

抗不整脈薬を使用していた全ての患者において、同薬剤は半減期の 5 倍以上の期間中止された。まずデクスメトミジン、プロポフォール、フェンタニルを用いた意識下鎮静下で電圧マッピングによる電気生理学的検査を実施した^{10,11}。電気生理学的検査を行う際、心房細動調律であった場合には、冠状静脈洞に BeeAT カテーテル (日本ライフライン) を留置し、心室内除細動 (10~20J) を行った。手技中はヘパリン投与により活性化凝固時間を 300 秒以上に維持した。洞調律時に SLO シースを用いて左房圧の最大値、最小値、

平均値を測定した後、3D マッピングシステム (CARTO 3; Biosense Webster) と電極間隔 2mm のマルチスプラインカテーテル (Pentaray NAV; Biosense Webster) を用いて左心房の解剖学および電気的マップを作成した。ハイパスフィルターは 30Hz、ローパスフィルターは 500Hz に設定し、バイポーラ電位を取得した。LVZ は、電位の波高が 0.5 mV 未満の領域と定義した^{6-9,12,13}。さらに左心房の全面積を測定すると共に、事前に CT 画像で構築された左心房と、アブレーション中にリアルタイムで構築されたボルテージマップとを統合することにより CT 画像に座標を設定した。その後、CT 画像上の上行大動脈を 3D マッピング上に表示することによって、電位情報を持つ左房のボルテージマップと統合し、さらに正面からの視点から確認することにより左房前壁における上行大動脈と接する領域における LVZ の面積を測定した。

2-4 カテーテルアブレーション

アブレーションは CARTO 3 マッピングシステムを用いて行い、プロポフォルとデクスメドミジンの持続注入とフェンタニルの間欠投与による鎮静下、3.5mm カテーテル (Navistar ThermoCoolSmartTouch SF; Biosense Webster) を用いた。高周波通電の設定は、生理食塩水の灌流流量 17~30ml/分、出力 25~35W、局所の温度リミットは 45°C とし、10g 以上のコンタクト、左心房前壁では 450、後壁では 400 を Ablation Index の目標値とした。リアルタイムの自動タグ付けモジュール (VisiTag Module, CARTO3; Biosense Webster) を使用して、通電ポイントの間隔は 6mm 以下となるように肺静脈隔離のラインを作成した。また、食道損傷を防ぐために食道内に留置したプローブでモニターした食道温度が 40°C 以上になった時点で通電を中断した。肺静脈隔離成功の指標は、解剖学的に 1 周肺静脈を隔離した後に肺静脈内に電位が確認されないこととした。肺静脈隔離後、少なくとも 30 分以内に 30mg のアデノシン三リン酸を静脈注射し、肺静脈への再伝導がないことを確認した。手技後、心房から頻回刺激を行い、心房細動または心房頻拍 (一般的な心房粗動を含む) を誘発させた。心房頻拍が誘発された場合、頻拍のマッピングを行い、頻脈回路を診断し、適宜治療を追加した。全ての心内電位は、LabSystem PRO (Bard Electrophysiology 社製) で記録された。

2-5 追跡調査

抗不整脈薬はアブレーション後、主治医の判断で再開された。全例に外来でフォローアップを行い、術後 2 週目、1 ヶ月目、1~3 ヶ月目に 12 誘導心電図を記録した。アブレーション後 3~6 ヶ月後に 24 時間ホルター心電図検査を行い、心房性不整脈の再発の有無を

確認した。再発は 30 秒以上持続する心房頻拍を含む症候性または記録された心房性不整脈と定義された。

2-6 統計解析方法

先述(2-3)の方法によって同定された、左房前壁において上行大動脈が直接接する領域のうち、0.5mV 未満の低電位領域 (LVZ) が 1.0cm²以上ある患者 (LVZ 群)⁸と、LVZ を認めないもしくは 1.0cm²未満の患者 (no-LVZ 群) に分類した。そして、2 群間の変数と測定値を比較検討した。連続変数は mean±SD 値または median および四分位範囲、カテゴリ変数は患者数およびパーセンテージで表した。連続変数の群間差の解析には、Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用い、二項変数の群間差の解析には、セル内の期待値が 5 未満である場合を除いてカイ二乗検定を用い、5 未満の場合は Fisher の正確検定を使用した。連続変数 (体重、最大左心房圧、左心房-上行大動脈接触部の LVZ の面積、Aorta-LA angle、Aorta-LV angle、NCC 径、NCC に隣接する左房壁厚、胸郭径、心胸比) 間の関係はピアソンの相関係数に基づき評価された。すべての統計解析は JMP 11 ソフトウェア (SAS Institute) を用いて行い、 $p < .05$ を統計的に有意であるとした。

3. 結果

3-1 患者背景・エコー計測値・左房圧

全ての患者 102 人のうち、29 人 (28%) が左房前壁の上行大動脈近接部に 1.0cm²以上の LVZ を認め (LVZ 群)、他の 73 人はそのような LVZ を認めなかった (no-LVZ 群)。患者の臨床的特徴、心エコーの計測値、左房圧を試験群ごとに表 1 に示す。LVZ 群では no-LVZ 群に比べ、女性が有意に多く、体重が低かった。左房圧の最大値は LVZ 群が有意に高く、平均値も LVZ 群で高い傾向であった。併存疾患、発作性心房細動の割合、CHADS2 スコア、心房細動関連バイオマーカー、術前の抗不整脈薬使用率、心エコーにおける測定値、弁膜症については群間で有意差を認めなかった。

3-2 解剖学的かつ電気的な値と低電位領域との関係性

2 群の LVZ の電気生理学的特徴と CT による測定値を表 2 に示す。電圧マッピングで取得された電位のポイント数は、1 患者あたり 1263±623 点であった。また、左房の全面積は 2 群間で有意差を認めなかった (表 2)。すべての患者において、NCC と LCC は左房前壁に隣接しており、すべての左房前壁における LVZ はこれらの冠尖に隣接してい

た。このような LVZ を有する患者の 3D マッピング画像と、左心房と上行大動脈の解剖学的近接部を示した画像を図 2 に示す。左心房と上行大動脈近接部における LVZ の面積の中央値は 2.3 (1.1-4.0) cm² であった。

また、CT 画像における各種計測値について、LVZ 群は no-LVZ 群に比べて Aorta-LA angle は小さく ($21.0 \pm 7.7^\circ$ vs. $24.9 \pm 7.1^\circ$; $p=.02$)、Aorta-LV angle は大きく ($131.3 \pm 8.8^\circ$ vs. $126.0 \pm 7.9^\circ$; $p=.005$)、NCC 径は大きく (20.4 ± 2.2 vs. 19.3 ± 2.5 mm; $p = 0.04$)、心胸郭比はより大きかった ($40.1 \pm 7.1\%$ vs. $35.4 \pm 5.7\%$; $p < .001$)。LVZ 群の患者の心胸郭面積は no-LVZ 群より小さい傾向であった (266.3 ± 39.1 vs 283.3 ± 40.5 cm²; $p = .06$) (図 3A-D)。ROC 曲線を用いた LVZ の予測因子については、Aorta-LV angle $>131^\circ$ (AUC 0.70, specificity 0.80, sensitivity 0.64, $p<0.01$)、Aorta-LA angle $<22^\circ$ (AUC 0.68, specificity 0.66, sensitivity 0.75, $p=0.01$)、NCC 径 >19.5 mm (AUC 0.65, specificity 0.61, sensitivity 0.71, $p=0.04$)、NCC に隣接する左房壁厚 <2.5 mm (AUC 0.71, specificity 0.59, sensitivity 0.82, $p<0.01$)、心胸郭比 $>38\%$ (AUC 0.70, specificity 0.71, sensitivity 0.72, $p<0.01$)が左房前壁における LVZ を予測する因子

続いて、相関解析の結果を図 4 と図 5 に示す。左心房と上行大動脈の近接部における LVZ の面積と Aorta-LA angle の間には弱いながら有意な逆相関が認められ、LVZ の面積と Aorta-LV angle および NCC 径の大きさの間にも弱いながら有意な正相関が認められた (図 4)。さらに NCC に隣接する左房壁厚は、LVZ 群で no-LVZ 群より薄かったが (2.3 ± 0.7 vs. 2.8 ± 0.8 mm, $p = .006$)、RCC 径と LCC 径 LCC に隣接する左房壁厚に群間差はなかった (図 3C)。Aorta-LV angle と患者の体重および BMI の間には弱い逆相関が認められ、Aorta-LA angle と患者の BMI の間には弱い正の相関が認められた (図 5)。

3-3 アブレーション後の心房性不整脈の誘発性と再発率

肺静脈隔離後、心房からの頻回刺激による心房頻拍と心房細動の誘発性は 2 群間で同等であった (表 3)。中央値 12.8 ヶ月 (7.5-25.3) の追跡期間中に 20 人 (20%) の患者に心房細動が、10 人 (10%) の患者に心房頻拍が記録されたが、2 群間ではそれぞれの再発率は同等であった (表 3)。また、LVZ 群における左房前壁に限局した LVZ の面積と術後心房性不整脈再発有無との関係性は認めなかった (再発有 $2.3\text{cm}^2(1.4-3.1)$ vs 再発無 $3.7\text{cm}^2(1.1-4.2)$, $p=0.76$)。しかしながら、左房全体における LVZ の面積に関しては、有意差はみられないものの心房性不整脈が術後再発した患者は、再発のない患者とくらべて約 1.5 倍の LVZ を有していた (再発有 $10.7\text{cm}^2(5.7-23.9)$ vs 再発無 $14.5\text{cm}^2(3.4-47.5)$, $p=0.56$)。

4 考察

4-1 本研究における主な結果について

主な結果は以下の通りである。

- (1) LVZ 群は no-LVZ 群に比べ、女性が多く、低体重であり、心胸郭比が大きく、NCC に隣接する左心房壁厚はより薄かった。
- (2) 左心房と上行大動脈の近接部における LVZ の面積は、Aorta-LA angle と負の相関、Aorta-LV angle および NCC 径と正の相関があった。
- (3) Aorta-LV angle は体重および BMI と負の相関があったが、Aorta-LA angle は BMI と正の相関があった。

一般に、LVZ は心房細動の患者によくみられるとされ、発作性心房細動患者では 10% であるのに対し持続性心房細動患者では 35% で見られることから、心房細動の持続期間と関与していると考えられている。また、LVZ は心臓造影 MRI 検査において心房筋の Late Gadolinium Enhancement と関連していること¹⁴、組織学的には心房筋の線維化を表していることが近年報告された¹⁵。LVZ は肺静脈隔離後の心房細動再発を独立に予測する因子であることが示されており^{5,16}、特に左房前壁に多くみられるとされている^{8,12,13}。今回、上行大動脈は左心房に最も近い心外構造物であることから、我々は解剖学的に上行大動脈が偏位または拡張することによる左房への機械的圧迫で左房前壁に LVZ を発生させ得ると仮定した⁸。結果、左房前壁に LVZ を認めた患者において、aorta-LA angle は小さく、aorta-LV angle が大きく、NCC 径が大きかったことは、上行大動脈自体の偏位と NCC の拡張によって左房前壁に陥没していたことを示唆し、このような解剖学的変化は加齢や高血圧に伴う大動脈基部の拡張によって生じた可能性がある^{16,17}。解剖学的に NCC は左房前壁に隣接しており、左房圧は大動脈圧と比べて相対的に低いため、左心房に対して容易に圧負荷がかかる可能性がある。また、LVZ 群における左房圧の上昇も、我々の仮説を支持するものである。冠尖のうち、LVZ 群において NCC のみ有意に径が大きい結果となった理由に関しては、NCC は LCC や RCC と異なり冠動脈が開口していないため特に拡張期において圧がかかる可能性がある。また、LCC と RCC はそれぞれ左室流出路、右室流出路といった心室成分が接している一方で NCC は心房成分のみ接しているため、同じ圧がかかったとしても拡張しやすい構造物である可能性がある。尚、左房内圧の最高圧でのみしか有意差が認められなかった理由については、最小圧は僧帽弁が開放している拡張中期をみており、左室へ血流が流入している時相であることから 2 群間で有意差が見られな

かったものと考えられる。平均圧は、その最小圧の影響を受けるため、LVZ 群において高い傾向がみられるものの有意差は認めなかったと思われる。

左房前壁の LVZ は女性患者や低体重の患者でより多く見られた。さらに、LVZ 群では心胸郭比が大きく、対して胸郭面積が小さい傾向がみられた。この結果はこれまで心房細動の危険因子とされてきた肥満、男性患者とは対照的である。この理由については、心外膜脂肪組織を代表とする脂肪組織は、TGF- β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの活性を惹起することが心筋リモデリングを促進させる¹⁸。これらの内因性の機序により、肥満が心房細動を促進すると言われている一方で、胸腔が小さい患者における心筋リモデリングの促進する機序として考えられることは、上行大動脈の逸脱やバルサルバ洞の拡張が、胸腔内圧を上昇させることである。大動脈による左房への機械的圧迫も、局所的な心房筋の線維化および電氣的リモデリングを促進する可能性がある。通常ならば胸腔内へ圧力が分散され、左房への機械的圧迫は低減するが、胸腔が小さい患者においては、スペースは制限されるため、左房への機械的圧迫が増大すると考えられる。このような機序の違いによって、本研究における LVZ 群の患者背景がこれまでとは異なる結果となった可能性がある。

加えて、過去の文献では上行大動脈は、加齢と共に背側に不均一に伸展していくことが示されている¹⁷。これまで、左房自体のリモデリングが左房前壁における LVZ を形成すると考えられてきたが、これらの上行大動脈の走行変化や NCC の拡張などは、大動脈と左心房が接する部分での機械的圧迫を生み、同部位での心筋の線維化を進行させると考えられる。我々の他の研究においても、左房の電位と心房筋の壁厚には相関関係があることは証明されており¹⁹、また電位波高の低下は心筋の線維化を表すことが組織学的にも証明されている²⁰。つまり、今回の壁厚の菲薄化と同部位における電位波高の低下は、心筋の線維化を表していると考えられる。

一般に左房のリモデリングは心房性不整脈の原因となり得ると考えられている。これは、リモデリングにより生じた LVZ で見られるような障害心筋では、電位波高が低下するだけでなく局所を伝導する速度も遅くなり、不応期が短縮すると考えられている。心筋内でのリエントリーが不整脈維持の機序として非常に重要であるが、そのリエントリーが成立する条件としてはこのような遅延伝導路が必須とされている。また、LVZ がみられるような障害心筋では異常な電気刺激（異常自動能）が起こりやすいとされている。そのため、正常心筋に比べて LVZ ではリエントリー性不整脈が起こりやすくなると考えられる。よって LVZ の存在をより正確に認識することは、術後の心筋におけるリバースリモデリングを目的とした抗不整脈薬の投薬判断に影響を与えると考える。しかしながら本研

究では、肺静脈隔離後における左房由来の心房頻拍の誘発率はLVZ群で約2倍であったものの統計学的な有意差はなかった (LVZ群 21% vs. no-LVZ群 12%, $p = 0.28$)。また術後の心房性不整脈再発に関しても、LVZ面積に有意差を認めなかった (再発有 $2.3\text{cm}^2(1.4-3.1)$ vs 再発無 $3.7\text{cm}^2(1.1-4.2)$, $p=0.76$)。これらの結果の理由は、本研究は左房前壁のみに焦点を当てた研究であるため、限局する電気的リモデリングだけでは臨床上の予後にほとんど寄与していないことと考えられたが、左房全体におけるLVZの面積で比較をすると再発した患者群で約1.5倍のLVZを有していた。つまり、左房前壁のLVZに対するカテーテルアブレーションは、心房細動や心房頻拍再発の予防にとって必ずしも重要な標的とはならない可能性があるが、左房全体のLVZは心房性不整脈の再発を予測する因子であることが示唆された。よって、LVZに対するアプローチは、形成予防を目的としたアップストリーム治療が有効と考えられる。そのため、既知のLVZの形成機序と異なる新たな機序を提唱した本研究は臨床的にも意義を持つと考える。

4-2 研究の限界

本研究は、比較的少人数の患者を対象とした後方視的研究として実施されているため研究結果に影響を与える可能性のある患者特性は調整されていない。しかしながら、左房前壁のLVZは大動脈の偏位と左房圧の上昇の結果として発生するという本研究における仮説を裏付け得る因子を評価することができた。また、ボルテージマップの作成直前に心房細動であった患者においては、マップの作成直前に心腔内除細動を行っているため、除細動直後に測定した左房圧は正確でない可能性がある。さらに、上行大動脈は3DCT上のデータ、左心房は3Dマッピング上のデータであり、取得された日時や条件が異なるため、上行大動脈と左心房が近接するエリアの評価には誤差が生じる可能性がある。特に持続性心房細動患者では、CT検査時は心房細動である一方でボルテージマップは洞調律中に取得されていることもあるため、CTで描かれた解剖と正確に対応していない可能性がある。

5 結語

心房細動患者の上行大動脈およびバルサルバ洞の解剖学的特徴と左房前壁のLVZ分布との関係を検討した結果、低体重と低いBMI、小さい胸腔内スペースが上行大動脈の走行に影響を与え、左房への機械的圧迫につながるかもしれないことが分かった。この解剖学

的变化に加えて、NCCの膨張、左房圧の上昇、左房前壁への上行大動脈の陥没がLVZの形成を促しているようである。ただし、左房前壁の進行性リモデリングは心房性不整脈の発生には関与していない可能性がある。

6 参考文献

1. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
2. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P, et al. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;8;136(6):583-596.
3. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954 - 1968.
4. Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, et al. Extent and magnitude of low - voltage areas assessed by ultra - high - density electroanatomical mapping correlate with left atrial function. *Int J Cardiol.* 2018;272:108 - 112.
5. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre - existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2):285 - 292.
6. Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low - voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):825 - 833.
7. Hori Y, Nakahara S, Tsukada N, et al. The influence of the external structures in atrial fibrillation patients: relationship to focal low voltage areas in the left atrium. *Int J Cardiol.* 2015;181:225 - 231.
8. Nakahara S, Yamaguchi T, Hori Y, et al. Spatial relation between left atrial anatomical contact areas and circular activation in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(5):515 - 523.
9. Nakahara S, Hori Y, Nishiyama N, et al. Influence of the left atrial contact areas on fixed low - voltage zones during atrial fibrillation and sinus rhythm in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(11):1259 - 1268.

10. Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe I, et al. The modified ablation index: a novel determinant of acute pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(3): 277 - 285.
11. 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(2):137 - 145.
12. Hori Y, Nakahara S, Nishiyama N, et al. Impact of low - voltage zones on the left atrial anterior wall on the reduction in the left atrial appendage flow velocity in persistent atrial fibrillation patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(3):299 - 306.
13. Kumagai K, Toyama H, Zhang B. Effects of additional ablation of low - voltage areas after Box isolation for persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2019;35(2):197 - 204.
14. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-67.
15. Siebermair J, Suksaranjit P, McGann CJ, Peterson KA, Kheirkhahan M, Baher AA, et al. Atrial fibrosis in non-atrial fibrillation individuals and prediction of atrial fibrillation by use of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(4):550-6.
16. Boufi M, Guivier - Curien C, Loundou AD, et al. Morphological analysis of healthy aortic arch. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(5): 663 - 670.
17. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension (Dallas, TX: 1979)*. 2001;37(5): 1229 - 1235.
18. 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: 2460-66.
19. Hayashida S, Nagashima K, Kurokawa S, Arai M, Watanabe R, Wakamatsu Y, et al. Modified ablation index: a novel determinant of a successful first-pass left atrial posterior wall isolation. *Heart Vessels*. 2021;37(5):802-11.
20. Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, Nakashima K, Fukui A, Hirota K, et al. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(6):e024521.

表1 患者の臨床的特徴、心エコー図上の変数、左房圧の2群間比較

	LVZ 群 (n=29)	No LVZ 群 (n=73)	<i>P</i> value*
臨床的特徴			
年齢 (years)	67 ± 9	63 ± 10	0.06
男性	17 (58%)	60 (82%)	0.01
体重 (kg)	62 ± 14	69 ± 12	0.01
BMI (kg/m ²)	24 ± 5	25 ± 4	0.27
発作性心房細動	13 (45%)	38 (52%)	0.51
高血圧症	17 (59%)	41 (56%)	0.82
糖尿病	2 (7%)	7 (10%)	0.67
心不全	4 (14%)	8 (11%)	0.69
動脈塞栓既往	4 (14%)	5 (7%)	0.26
虚血性心疾患	0 (0%)	3 (4%)	0.27
CHADS ₂ スコア	1 (1-2)	1 (0-2)	0.27
抗不整脈薬	20 (69%)	37 (51%)	0.09
Class I	5 (17%)	13 (18%)	0.95
Class III	1 (3%)	1 (1%)	0.49
Class IV	16 (55%)	26 (36%)	0.07
β 遮断薬	12 (41%)	37 (51%)	0.40
クレアチニン値 (mg/dL)	0.88 ± 0.20	0.86 ± 0.17	0.56
NT-proBNP (pg/mL)	224 (119-1203)	218 (74-774)	0.24
心房細動アブレーション歴	7 (24%)	10 (14%)	0.20
心エコー計測値			
左室駆出率 (%)	65 ± 10	66 ± 10	0.67
左房径(mm)	42 ± 7	41 ± 8	0.77
左室拡張末期径(mm)	45 ± 6	48 ± 5	0.052

左室収縮末期径(mm)	29±7	30±6	0.57
左室拡張能 (E/e')	10.8±3.8	10.0±4.2	0.43
弁膜症 (中等度以上)			
大動脈弁閉鎖不全症・狭窄症	2 (7%)	1 (1%)	0.13
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0%)	4 (5%)	0.20
左房圧 (mmHg)	18 (62%)	40 (55%)	0.50
最大圧 (mmHg)	18±4	15±5	0.03
最小圧 (mmHg)	7±4	5±3	0.10
平均圧 (mmHg)	11±4	9±3	0.06

Mean ± SD、中央値 (四分位範囲)、全患者に占める%で示す。

*LVZ 群 vs. No LVZ 群

BMI = 体格指数; LVZ = 低電位領域

表2 電気生理学とCT上の解剖学的な計測値の2群間比較

	LVZ 群 (n=29)	No LVZ 群 (n=73)	Pvalue*
電気生理学的特徴			
ボルテージマップ上の取得ポイント数	1431±757	1197±553	0.10
左房面積 (cm ²)	199±39	203±35	0.65
上行大動脈との近接部位における LVZ の面積 (cm ²)	2.3 (1.1-4.0)	0 (0-0)	<0.0001
CT画像上の計測値			
Aorta-LA angle (°)	21.0±7.0	24.9±7.1	0.02
Aorta-LV angle (°)	131.3±8.8	126.0±7.9	0.005
NCC 径 (mm)	20.4±2.2	19.3±2.5	0.04
LCC 径 (mm)	18.7±2.5	19.3±2.7	0.35
RCC 径 (mm)	18.6±2.5	19.3±2.7	0.26
NCC と近接する部位の左房壁厚 (mm)	2.3±0.7	2.8±0.8	0.006
LCC と近接する部位の左房壁厚 (mm)	2.8±0.9	2.9±1.0	0.60
胸郭の長軸/2 (cm)	12.1±1.0	12.6±1.0	0.04
胸郭の短軸 (cm)	14.0±1.7	14.3±1.6	0.35
胸郭面積 (cm ²)	266±39	283±41	0.06
心臓面積 (cm ²)	106±24	100±20	0.18
心胸郭比 (心臓面積/胸郭面積*100) (%)	40.1±7.1	35.4±5.7	<0.001

Mean ± SD、中央値 (四分位範囲) で示す。

*LVZ 群 vs. No LVZ 群

LCC = 左冠尖; LVZ = 低電位領域; NCC = 無冠尖; RCC = 右冠尖

表3 アブレーション施行後の不整脈原性、不整脈基質の2群間比較

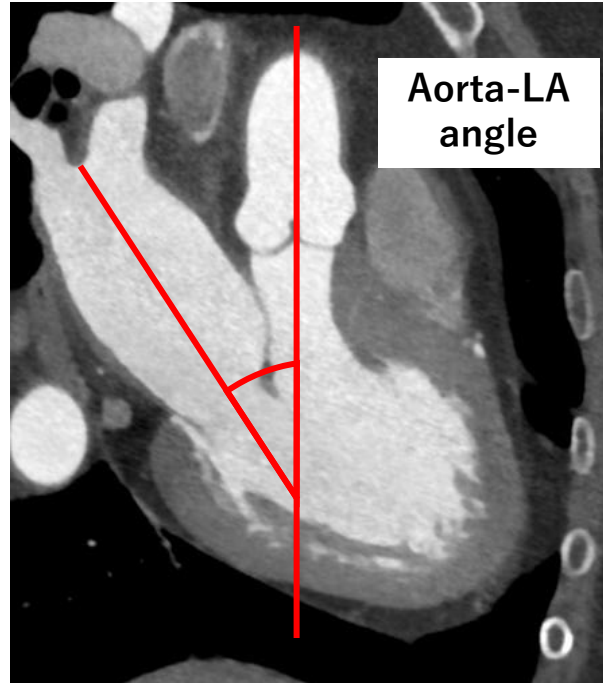
	LVZ Group (n=29)	No LVZ Group (n=73)	Pvalue*
PVI後の誘発			
持続性の心房細動	11 (38%)	23 (32%)	0.53
心房頻拍の誘発率			
左房由来	6 (21%)	9 (12%)	0.28
通常型心房粗動	3 (10%)	9 (12%)	0.78
アブレーション後の抗不整脈薬使用率			
Class I	6 (21%)	12 (16%)	0.61
Class III	1 (3%)	2 (3%)	0.85
Class IV	14 (48%)	38 (52%)	0.73
フォロー期間中の再発			
心房性不整脈	8 (28%)	18 (25%)	0.76
心房細動	6 (21%)	14 (19%)	0.86
心房頻拍	3 (10%)	7 (10%)	0.91

全患者に占める%で示す。

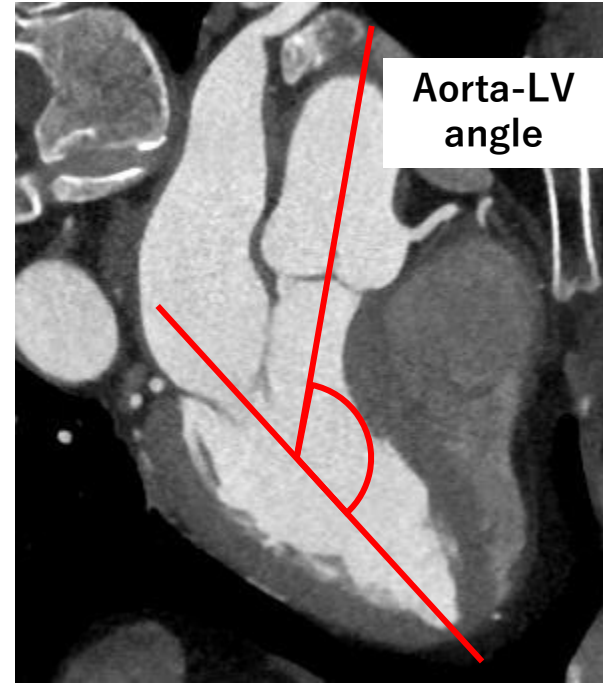
*LVZ 群 vs. No LVZ 群

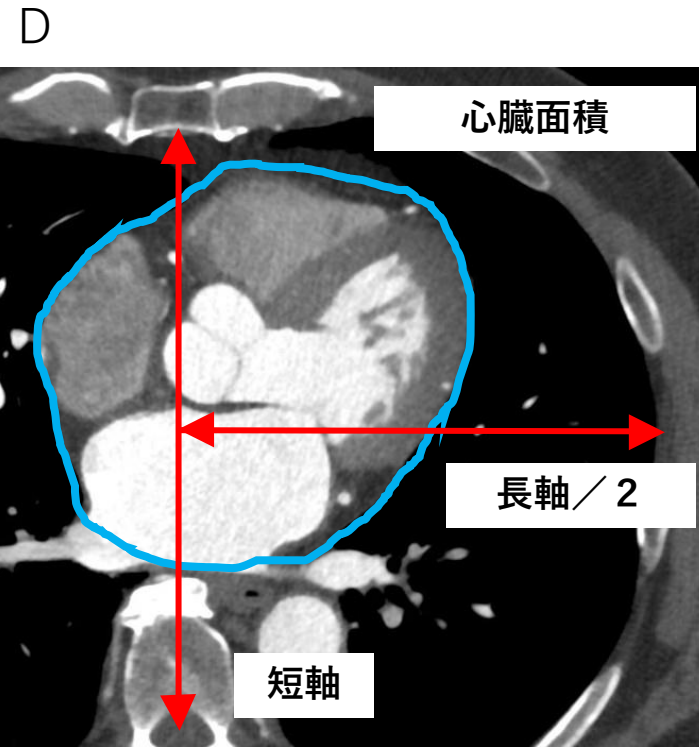
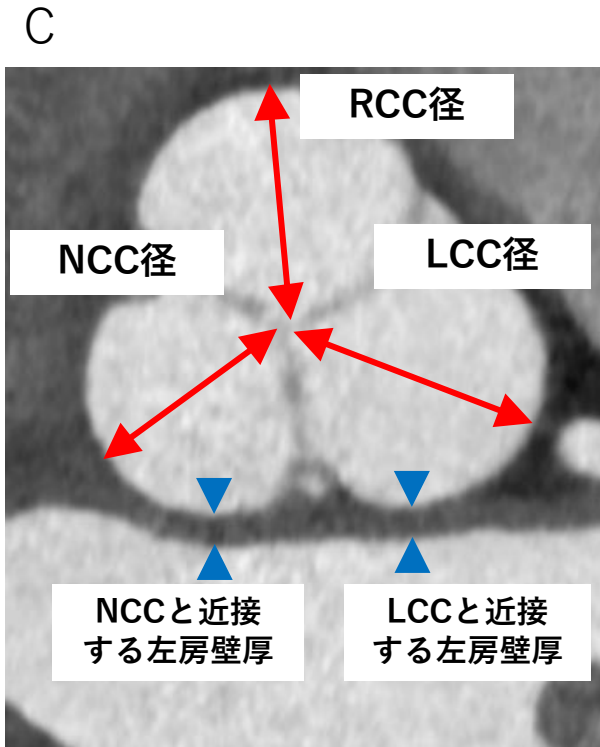
LVZ = 低電位領域; PVI = 肺静脈隔離術

A



B





胸郭面積(cm^2)

$$= \text{長軸} / 2 \times \text{短軸} / 2 \times \pi$$

心胸郭比(%)

$$= \text{心臓面積} (\text{cm}^2) / \text{胸郭面積} (\text{cm}^2) \times 100$$

図 2

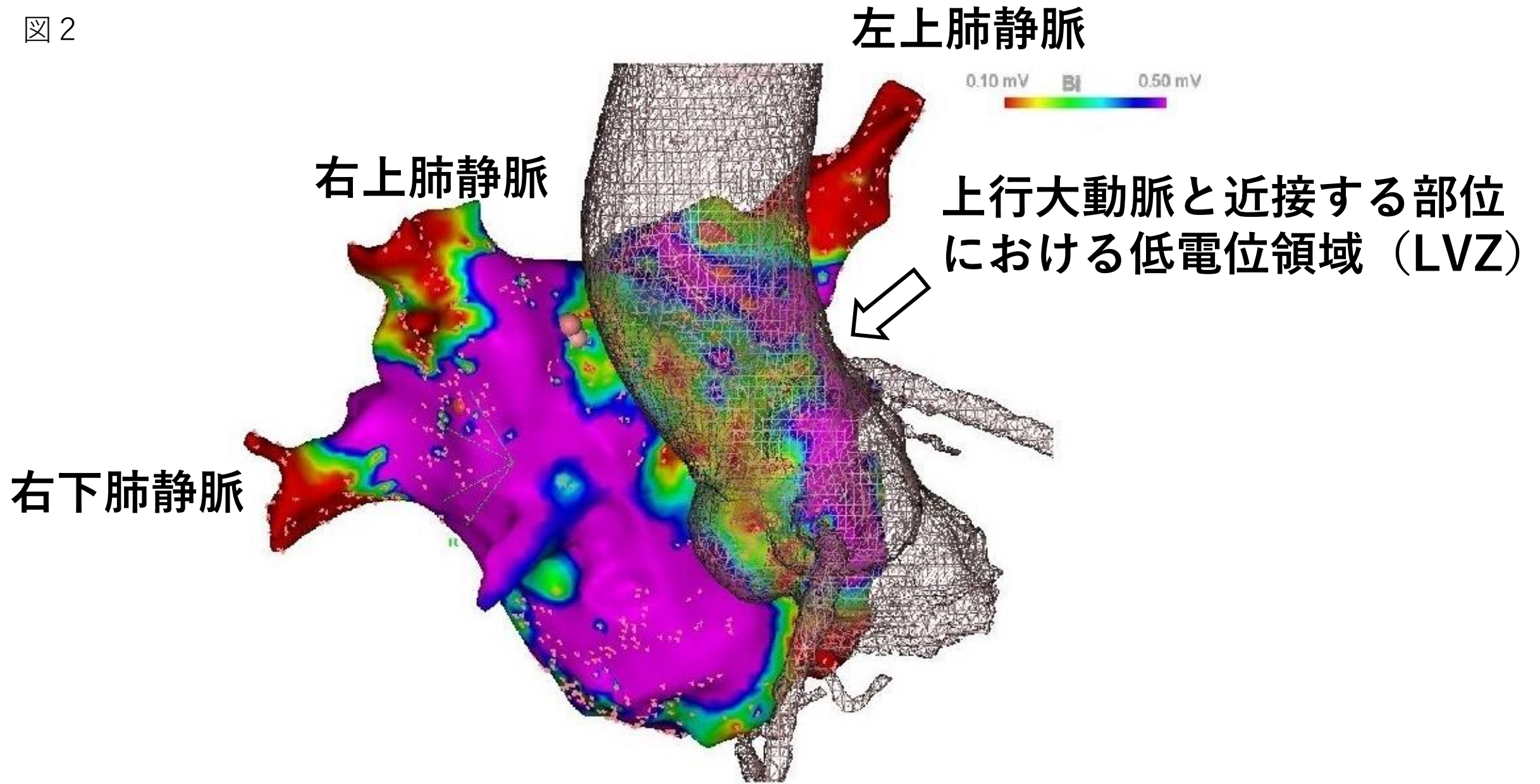
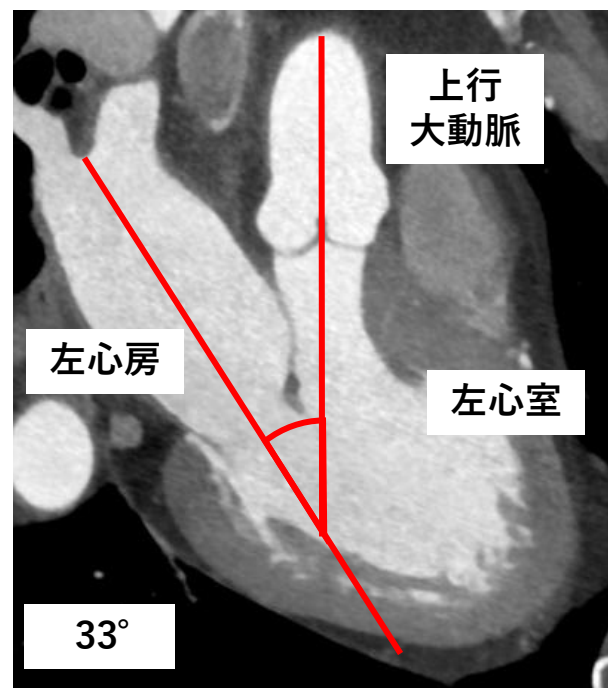
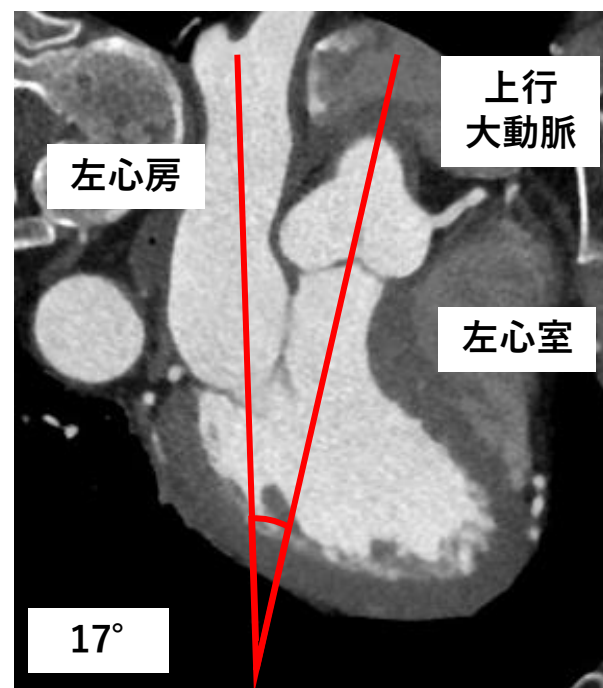


図 3 A

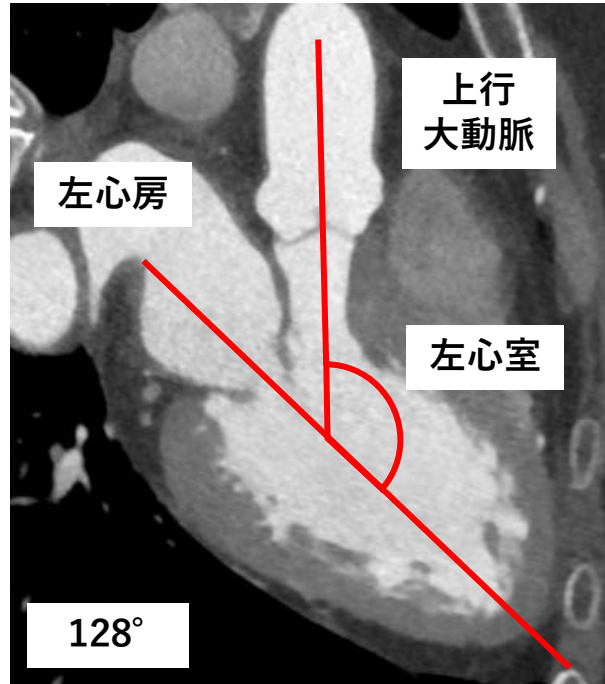


No LVZ 群

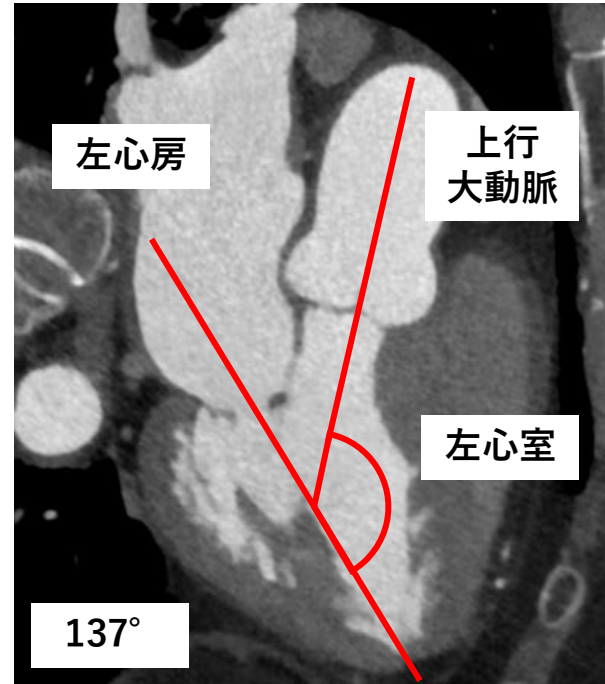


LVZ 群

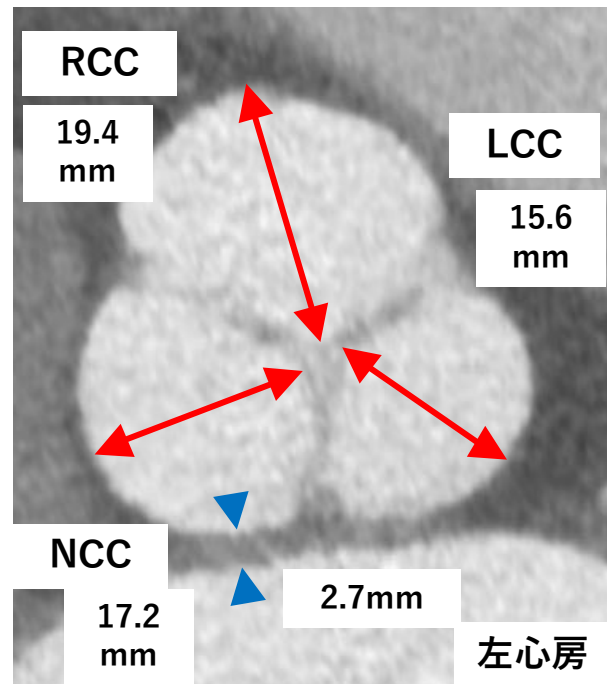
図 3 B



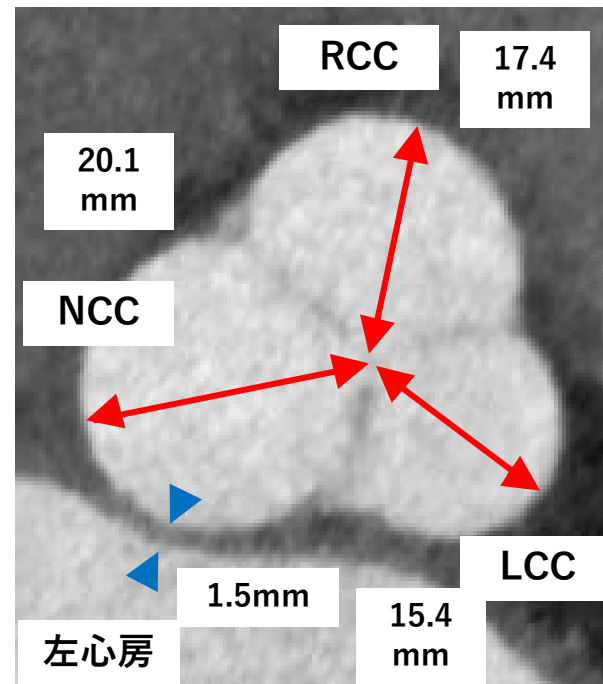
No LVZ 群



LVZ 群

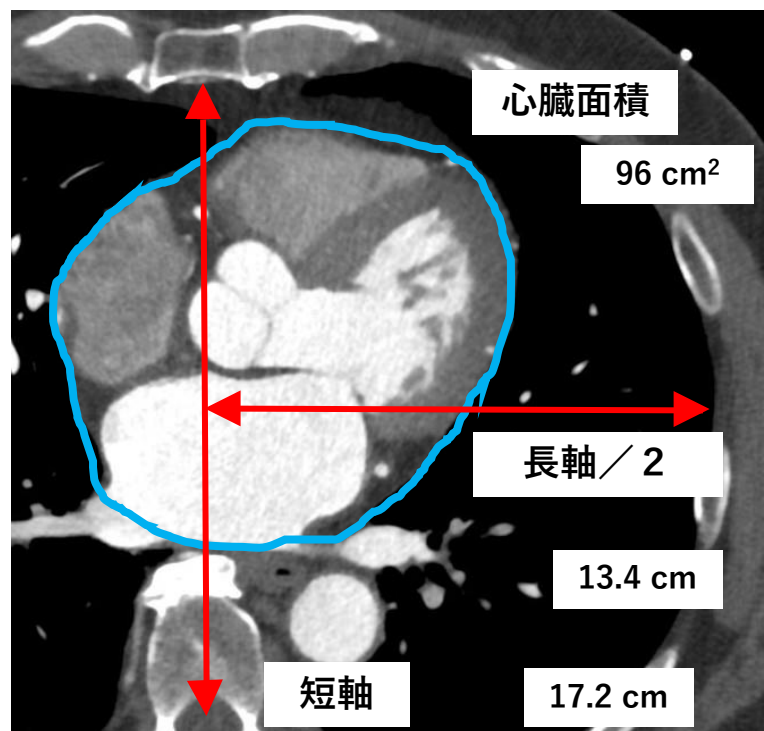


No LVZ群



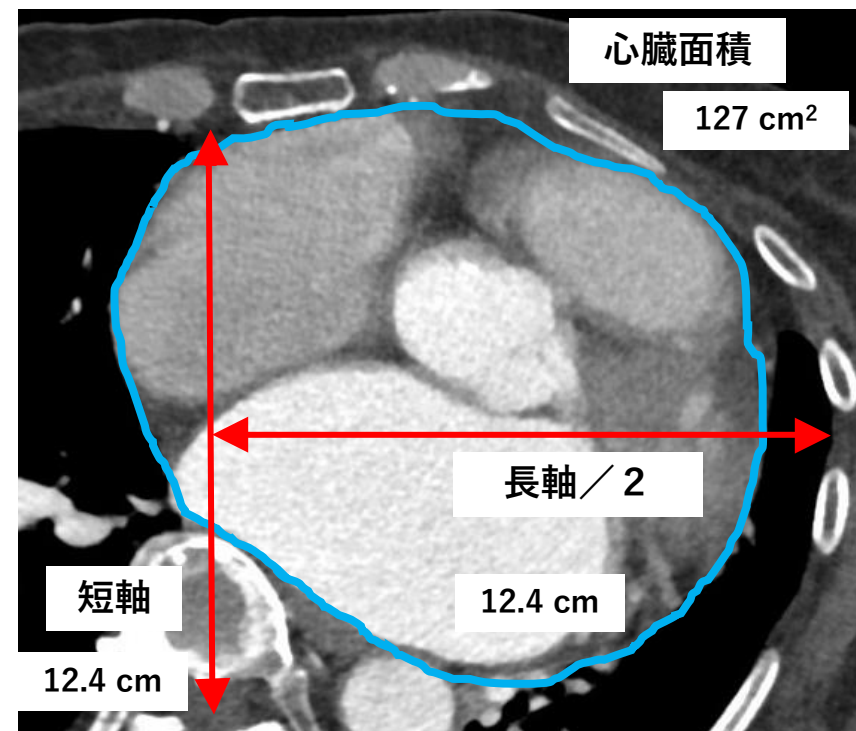
LVZ 群

図 3 D



No LVZ 群

胸郭面積 = 362cm²
心胸郭比 = 26.5%



LVZ 群

胸郭面積 = 241cm²
心胸郭比 = 52.7%

図 4

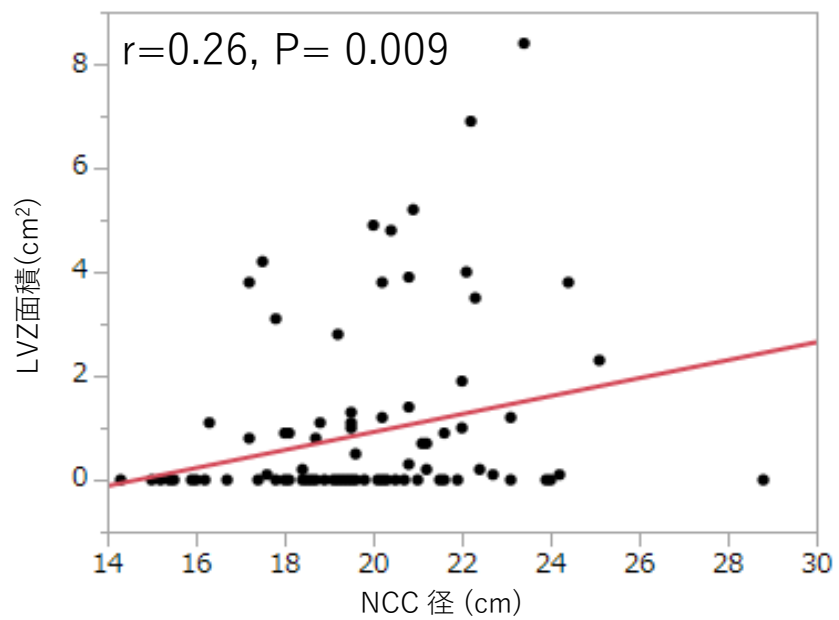
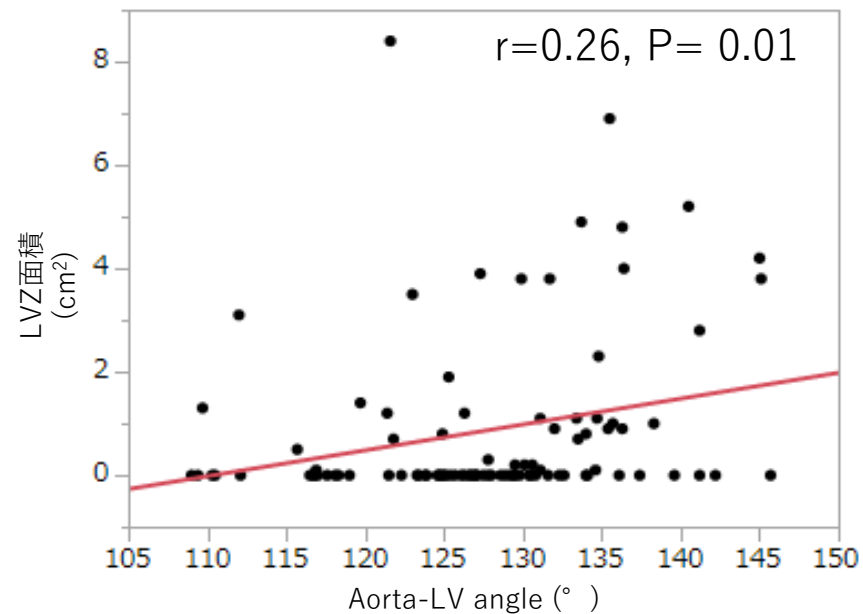
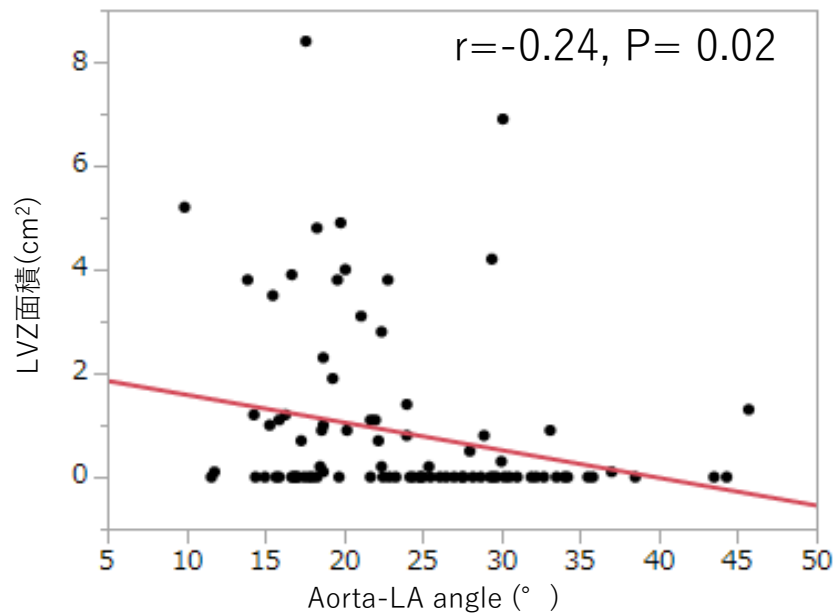


图 5

