

● 特別講演

心房細動のアップストリーム治療と 熊谷式 Box Isolation について

福岡大学医学部循環器内科 熊谷浩一郎

1 心房細動のアップストリーム治療

Haïssaguerre らは、心房細動(AF)のトリガーとなる心房性期外収縮の多くは肺静脈(PV)起源であると報告した。彼らは、孤立性AFでも左室拡張末期圧は上昇しており、それにより左房のストレッチと拡大が起こり、さらにPVもストレッチを受けるためと考えている。心筋細胞レベルでは、細胞外ストレッチによって伸展活性化チャネルが開くことによりCa過負荷が起こる。アンジオテンシンII(AII)はAT1受容体に結合し、G蛋白を介して同様の経路でCa過負荷をきたす。このように、ストレッチにより、特に左房とPVにおいてAT1の活性化や伸展活性化チャネルの開放が生じ、Ca過負荷をきたし撃発活動や異常自動能を発現すると推測される。

心房筋のリモデリングのうち、電気生理学的变化を電気的リモデリングと呼び、心房筋の解剖組織学的变化を構造的リモデリングと呼んでいる。ヒトの慢性AF患者の心房筋ではL型Caチャネル電流の減少が最も著しいため、そのことが活動電位持続時間を短縮させる大きな要因と考えられる。

われわれは電気的リモデリングに対してARB(カンデサルタン)がどのような影響を及ぼすか、イヌAFモデルを用いて検討した。800/分の高頻度ペーシングによりAFを誘発すると、対照群では次第に不応期が短縮したが、カンデサルタン投与群ではペーシングによって不応期は短縮しなかった。さらにACEI(カプトプリル)投与時でも同様の結果を認めた。逆にAIIを投与すると対照群と同様に不応期は短縮した。また、

AII投与により右房圧は上昇したが、ACEI/ARB投与群では右房圧上昇は抑制された。この機序として、ACEI/ARBは、圧負荷の軽減およびCa過負荷の抑制により不応期短縮を予防したのではないかと推測される。

次に、ARBの長期の心房リモデリングを検討するために、われわれは5週間心房高頻度ペーシングを施行したところ、カンデサルタンは心房不応期の短縮は予防しなかったが、伝導遅延とAFの持続時間を有意に抑制した。5週後の病理所見を比較したところ、対照群において著しい間質の線維化を認めたが、カンデサルタン投与群では線維化が有意に抑制された。短期の心房ペーシングでは不応期の短縮がAFの発生に関与するが、長期では不応期の短縮よりむしろ間質の線維化による伝導障害がAF持続に重要な役割を果たしていると考えられた。

最近、AF患者の心房筋において、線維化に重要な役割を果たしているErkの発現を検討した報告がある。慢性AF群は洞調律群に比し、ErkとACEの発現が亢進しており、ACEI治療群ではErk活性が低値であった。レニン・アンジオテンシン系の抑制は、短期的な電気的リモデリングを抑えるだけでなく、線維化のような長期的な構造的リモデリングに対しても抑制効果があると考えられる。

このように、心房ストレッチや炎症によりAIIが上昇すると、Ca過負荷をきたし撃発活動を誘発しPVから群発興奮が発火する。この頻回興奮により不応期が短縮する。一方、AIIの上昇はErkカスケードを活性化し、線維化を促進する。

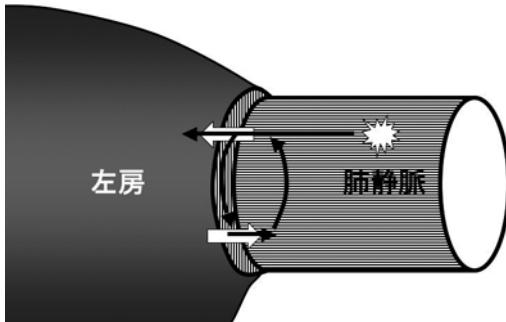


図1 PV-左房接合部リエントリー

心筋の線維化は伝導障害を招き、リエントリーの素地ができると多数の興奮波が形成されAFはさらに持続する。ACEI・ARBは心房のリモデリングに対し予防効果をもつため、AF慢性化予防のupstream療法の一つになりうることが期待される。

2 アブレーションの理論的根拠

HaïssaguerreらがPV内のトリガーに対するアブレーションによりAFを根治しうることを初めて報告した。1998年の報告当初は、比較的若年者で基礎心疾患がなく、毎日反復して常に同じ期外収縮をトリガーとして生じる非持続性AFを「focal AF」と定義し、局所アブレーションの適応と考えていた。しかし、その後持続性および慢性AFの除細動後においても、AF開始のトリガーとなる心房性期外収縮の約90%がPV内から発生することが明らかとなり、適応はさらに拡大された。

われわれはバスケットカテーテルを用いて、PVの電気生理学的特質を検討し、さらにPVの興奮伝導パターンを解析するためにPVのactivation mapを描出したところ、AF自然発生時のactivation mapでは、局所群発興奮がPV-左房接合部で伝導ブロックをきたし、進出部位と進入部位を介するPV-左房接合部リエントリーが形成された（図1）。また、PV内でもリエントリー回路が形成されたが、このリエントリーは数回転しか持続しない不安定リエントリー回路であった。このように、PVとPV-左房接合部は、

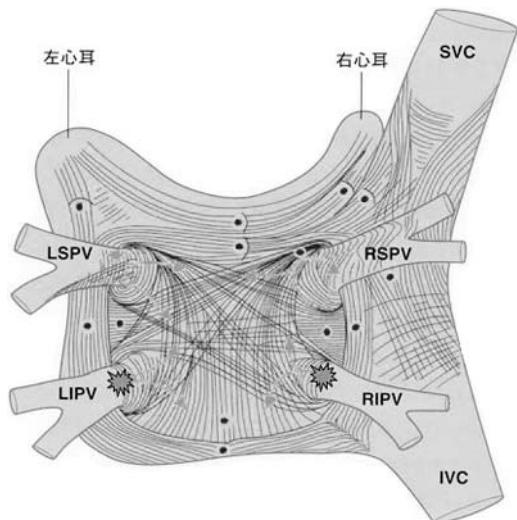


図2 PV isolationの理論的根拠

LSPV: left superior pulmonary vein, LIPV: left inferior pulmonary vein, RSPV: right superior pulmonary vein, RIPV: right inferior pulmonary vein

不応期短縮や異方向性伝導など特異な電気生理学的特質をもつため、リエントリー形成の基質となり、AFの開始のみならず維持においても重要な役割を果たしていると考えられる。そのため、PVを左房から電気的に隔離することがアブレーションの理論的根拠となっている（図2）。

3 アブレーションの方法と成績

Haïssaguerreらはリング状カテーテルを開発し、PV入口部を周囲にわたってマッピングしたところ、左房からPVへの興奮伝播は周囲にわたって同時ではなく、一部に早期性を示す部位があることを報告した。興奮の早期性を示す部位は左房-PV間の電気的進入部位と考えられ、その部位を焼灼し電気的にPV-左房間の伝導を途絶させる方法を電気的PV隔離アブレーション法（PV isolation）という（図3）。本法の長期成績では65～80%のAF根治率が報告されているが、この方法はPVの中を若干焼灼することになるため、PV狭窄が2%程度に起こることが報告されている。このように、4本のPVを個別に



図3 PV isolation

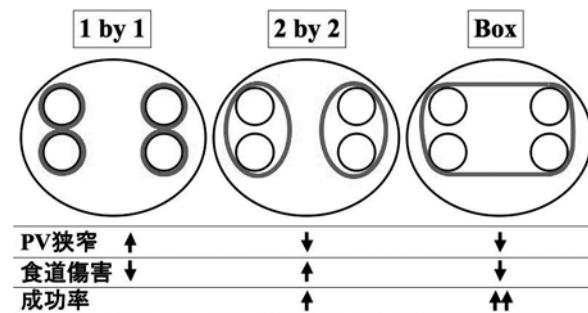


図4 Box 隔離術の利点

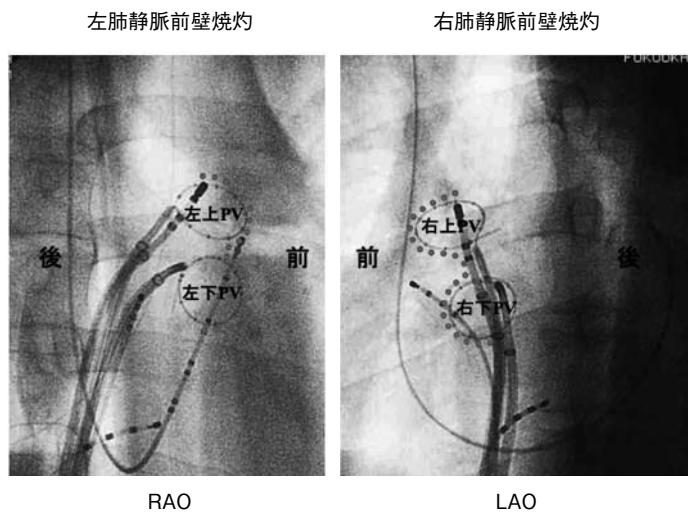
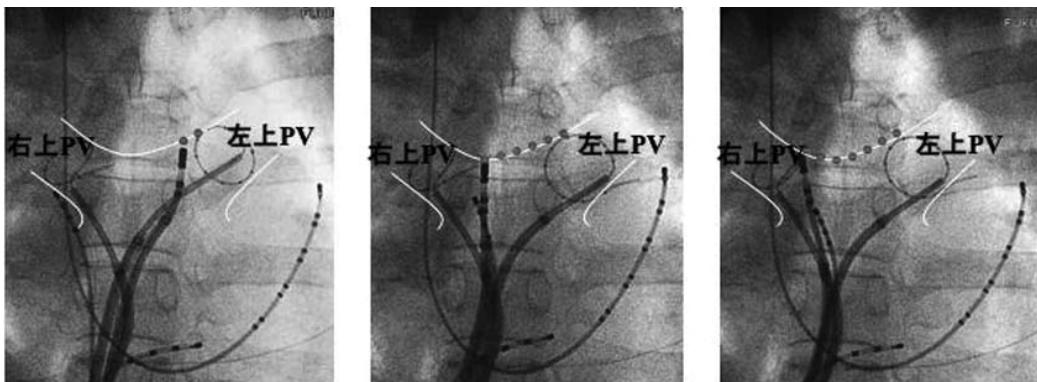
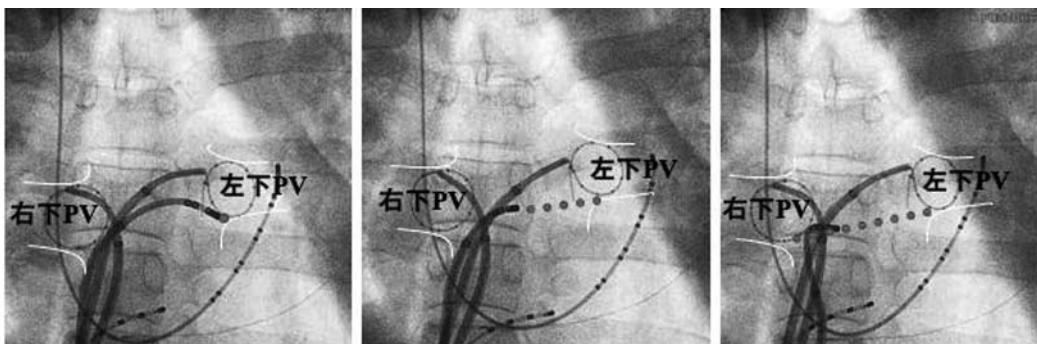


図5 Box isolationの焼灼ライン(PV前壁)

左房天井ライン



左房底部ライン



正面

図6 Box isolationの焼灼ライン(左房天井と底部)

1本ずつ隔離する術式ではPV狭窄のリスクがあること(図4左), 焼灼部より近位部からのfocusが残存する可能性があることなどから, 最近では, 左房後壁を広く含む広範囲PV隔離術が行われるようになった。

高橋らは, double Lasso法を用いて, 左房後壁側の上PV上縁から下PV下縁まで線状焼灼し, 次いで電位指標に基づいて焼灼部位を決定したPV前壁を選択的かつ不連続にアブレーションする「広範囲同側PV隔離術」を考案した。この方法により, 無投薬で90%を超える成功率を報告している。同様の焼灼法を用いた欧米での長期成績でも, AF根治率は79~95%と報告されている。しかし, 左房後壁の線状アブレーション後に心房-食道瘻による死亡例が報告され, 食道傷害という新たな問題が浮上した(図4中)。

そこでわれわれは食道傷害を予防するため,

4本のPVと左房後壁を囲む“Box隔離術(Box isolation)”を考案した(図4右)。Box隔離術は, 左房後壁の線状焼灼は行わずPV前壁(図5)および両上PV間天井と両下PV間底部を線状焼灼する(図6)。焼灼のエンドポイントはPVと左房後壁内の電位の消失, およびbox内外からの両方向性伝導ブロックである(図7)。この方法の無投薬での成功率は発作性AFで95%, 合併症は心嚢液貯留を1%, 左房粗動を5%に認めたが, PV狭窄や食道傷害は認めていない。Box隔離術は, 重篤な合併症を減らし, しかも高い成功率が得られるのが利点である。

慢性AFの場合, Box隔離術後に抗不整脈薬を併用すると90%で洞調律が維持できる。このように, アブレーションと抗不整脈薬のhybrid therapyは慢性AFに対しても有用な治療法と考えられる。

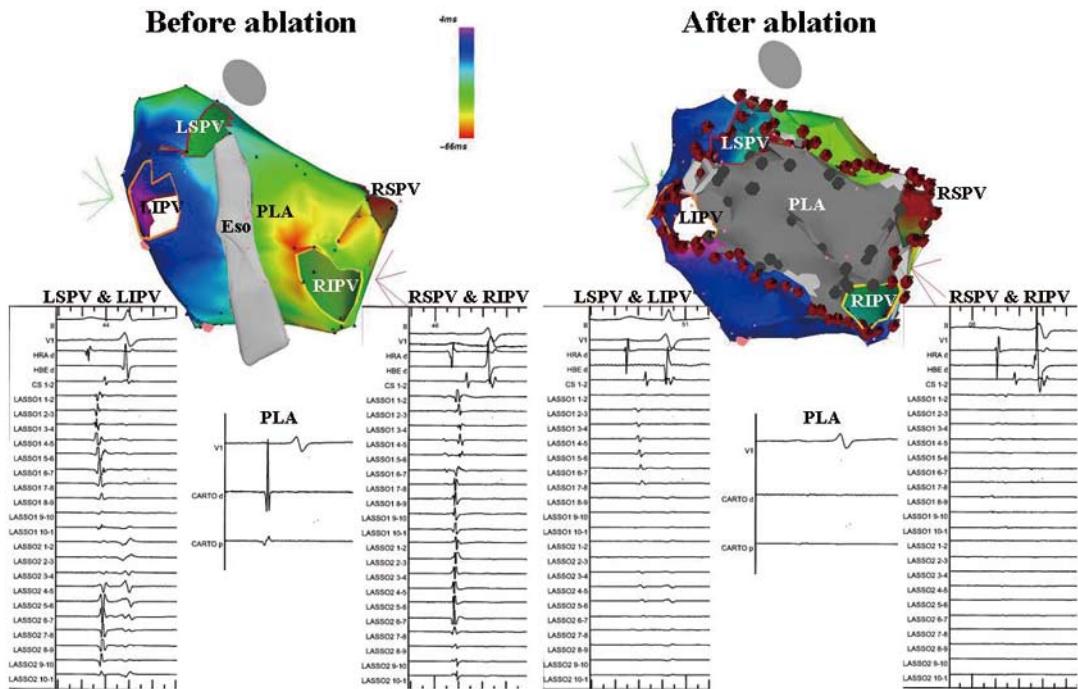


図7 Box isolation前後のCARTOマッピングと電位

ワルファリンを中止できることもアブレーションの利点の一つである。一般的に、アブレーション後AFが消失したことが自覚症状や心電図で明らかな場合は3カ月後にワルファリンを中止するが、われわれは70歳以上の場合(アブレーション前からワルファリンの適応がある例)、無症候性AFの再発の可能性を考慮してワ

ルファリンを継続している。

かつてカテーテルアブレーションの適応とならなかったAFも、PVアブレーションの登場により根治可能となってきた。いかに再発や合併症を減らし、術時間を短縮するかなど今後の課題もあるが、新たな機器の開発も進んでおり、さらなる成功率の上昇に期待が寄せられる。