

● 特別講演

心房細動患者において左房の心房細動基質が
どのように心房細動の発生、維持と関係しているのか？

EP Expert Doctors-Team TSUCHIYA 土谷 健

はじめに

筆者は、心房細動(AF)がどのような基盤から発生し、どのようにして維持されるかに興味をもっている。基礎実験ではAFの機序として単一部位からの非常に速い巣状興奮、複数部位からの巣状興奮、random reentry, spiral reentry, preferential reentryなどのさまざまな説が提唱されているが、臨床で認められるAFの機序をうまく説明できる決定的なものはない。われわれは3D-mapping systemであるEnSite Arrayを用いてさまざまな頻拍の機序や基質の解析を行っているが^{1~8)}、今回はヒトの左房でAFの基質について検討し、AFの基質はどのようなになっているのか、そしてAFの発生および維持の機序がどうなっているのかを解説する。EnSite Arrayにはnoncontact mapping機能とcontact mapping機能の双方が搭載されているが、今回は歴史的に評価の定まっているcontact mapping機能を用いた解析を示す。

1 既存の心房細動分類の妥当性

AFの分類は持続時間の長短により、1週間以内にAFが自然停止する発作性AF(PAF)、AFの持続が1週間以内であってもその停止に薬剤や電気ショックが必要とされるものや、持続期間が1週間以上の持続性AF(PeAF)、AFの持続が1年以上の長期間持続性AF(CAF)の三つのカテゴリーに分けられている。この分類はAFの機序や基質に基づいて行われたものではなく、薬

剤や高周波カテーテルアブレーションに対する効果がある程度相関するために日常臨床で便宜的に用いられているものである。

高周波カテーテルアブレーションは、Haissaguerreらが肺静脈起源AFの存在と、肺静脈隔離によるAF根治の可能性を発見して以後、急激な発展を遂げ、さまざまな治療戦略が提唱された。それを大まかに分類すると肺静脈隔離(PV antrum isolation : PVAI)とそれ以外の部位への通電に2分される。それ以外の部位への通電は左房、右房、冠静脈洞、上大静脈などを対象とした線状通電か、Non-PV fociとよばれる肺静脈以外のAF発生源やCFAE(complex fractionated atrial electrogram)とよばれるAF中に記録される短周期で複雑な波形の電位を対象とした電位ガイドのポイント通電のいずれかが行われる。

AFの分類とPVAIの効果については、PAF>PeAF>CAFであることが示されており、PVAI単独のAF根治率はPAFでは80~90%、PeAFでも60~70%、CAFでは20%前後とされている。このことはPAFであってもPVAIのみでは根治できない例があることを示す一方で、PeAFやさらにはCAFの一部症例にもPVAI単独で根治できる例があることを示している。図1は4ヵ月間持続したPeAF中例に対して左上肺静脈を隔離したところ、心房ではAFが停止したものの左上肺静脈内に限局したAFが認められた症例を示す。この例ではPeAFであるものの明ら

Takeshi Tsuchiya : How does the atrial substrate in left atrium relate to the initiation and maintenance of atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation?

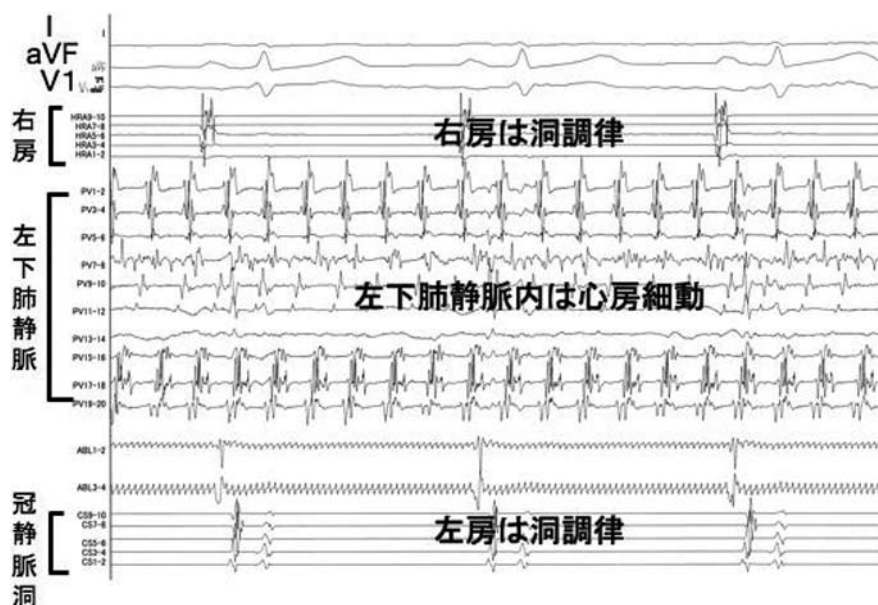


図1 4ヵ月続いた持続性心房細動中に行った肺静脈隔離により左下肺静脈内のみ心房細動が限局した例

心房細動は停止したが、左下肺静脈内に限局した心房細動が残存した。記録は上段よりI, aVF, V1誘導、右房、左下肺静脈、冠静脈洞である。

かに肺静脈が維持に関与していた。このようにPeAFであっても肺静脈が発生、維持に関与し、その根治にはPVAIのみで十分な例がたしかに存在する。これはAFのタイプに関わらず、肺静脈のみがAFの発生、維持に関与する例と、それ以外の左房、右房、冠静脈などもAFの発生、維持に関与する例があると考えれば説明がつく。

2 心房細動の基質とは

それでは、AFの発生、維持を決定するものは何であろうか。肺静脈はHaissaguerreらの発見以来AFの主たる起源として広く認識されており、肺静脈自体が発生、ときに維持の基質として考えてもよいと思われる。肺静脈の心房筋細胞は本来 K^+ 電流が大きいため活動電位持続時間が短い、交感神経活動の亢進などによりさらなる活動電位持続時間の短縮に加え、 I_{Ca-L} の増加や筋小胞体からの Ca^{2+} トランジェントが増加することによる細胞内 Ca^{2+} の過剰負荷に伴う Na^+-Ca^{2+} 交換系(NCX)の働き

で内向き電流を発生するために、late phase 3 early afterdepolarizationsが発生しAFが発生に寄与するとされる。一方、肺静脈以外のAFの起源は主に左房本体であると考えられるが、洞調律時に記録された双極電位の波高が低電位である部位(low voltage zone : LVZ)が左房のAF基質を反映しているという考えが報告された。そこでわれわれは、AF患者においてアブレーション前に左房本体で洞調律時にpoint-to-pointの手法で双極電位を記録し、LVZが本当にAF基質として妥当であるか否か、そして双極電位波高<0.5mVというLVZの定義に意義があるのかどうかを検討した。

そのためにまず、AF患者50例で洞調律時に左房の 94 ± 26 点/例で記録した双極電位波高を検討した⁶⁾。その結果16例(32%)でLVZを認め(LVZ群)、34例では認めなかった(No-LVZ群)。LVZ群とNo-LVZ群ではAFのタイプ、左房径、左室収縮性には有意差を認めなかった。すなわち構造的リモデリングが発生する前に生じる

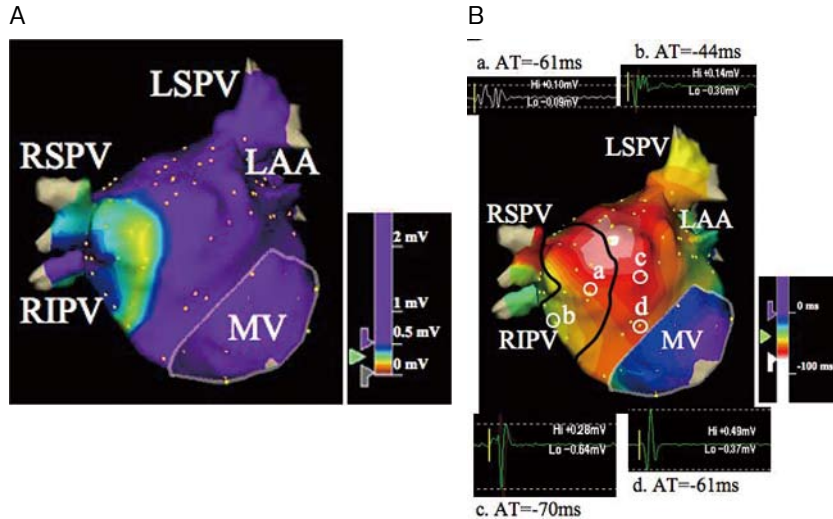


図2 PAF例での洞調律時のvoltage map (A) と興奮 map (B)

voltage mapでは、紫色の領域は0.5mV以上の電位波高部位を示し、それより低値の領域は波高により青→黄色→赤→白の色彩変化で示した。この例でのLVZは中隔に局限していた。興奮mapでは白→紫の色彩変化は等時線(isochrone)を示す。波高0.5mV未満の領域(Bの黒線内)では等時線が密であり伝導速度が遅いことが示された。Bの上下には0.5mV未満の領域内のa点, b点での電位とそれ以外のc点, d点での電位を示すが、0.5mV未満の領域ではfractionated electrogramが記録されていた。

AT: activation time(referenceは冠静脈洞), LAA: 左心耳, LSPV: 左上肺静脈, MV: 僧房弁, RIPV: 右下肺静脈, RSPV: 右上肺静脈(文献6より引用)

現象と思われた。LVZは中隔、前壁、後壁に高頻度に分布し、LVZではdoubleやfractionated electrogramなどの複雑電位波形が多く認められた。図2AはPAF例でのvoltage mapを示すが、紫は0.5mV以上の電位波高部位を示し、それより低値の領域は波高により青→黄色→赤→白の色彩変化で示した。この例でのLVZは中隔に局限していた。図2Bは興奮マッピングを示し、白→紫の色彩変化は等時線(isochrone)を示す。この図でわかるように、波高0.5mV未満の領域(図2Bの黒線内)では等時線が密であり伝導速度が遅いことが示された。図2Bの上下には0.5mV未満の領域内のa点, b点での電位とそれ以外のc点, d点での電位を示すが、0.5mV未満の領域ではfractionated electrogramが記録されていた。

さらにそこで、50例全例で伝導速度を0.5mV未満の領域内、0.5～0.75mVの領域内、0.75mV

以上の領域内で分けて局所伝導速度を検討すると、0.5mV未満の領域内では健常領域に比して局所伝導速度の低下が認められた(0.8 ± 0.5 vs. 1.4 ± 0.6 m/sec, $p = 0.004$)⁶⁾。一方、0.5～0.75mVの領域内、0.75mV以上の領域内では局所伝導速度は低下していなかった。さらに、全例を最低の左房電位波高が0.5mV未満の群(group A, 16例)、0.5～0.75mVの範囲の群(group B, 19例)、0.75～1.0mVの範囲の群(group C, 15例)に分け、各群でのLVZを0.5mV未満、0.5～0.75mVの範囲、0.75～1.0mVの範囲と再定義しLVZの局在を検討したところ、図3に示すように各群でのLVZの分布はほぼ一致していた。すなわちAF例では、前壁、中隔、後壁などの部位の電位波高は左房内の最低電位波高に関わらず一貫して低いことが示された。以上より、0.5mV未満というLVZの定義は妥当であり病的な変化を反映した値であること、AF例では一貫して前壁、

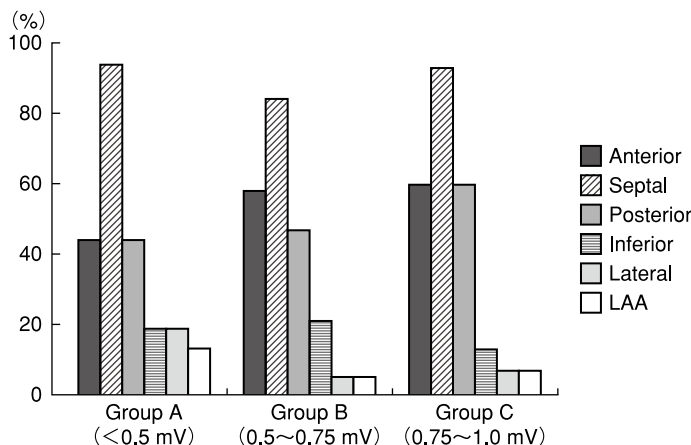


図3 心房細動50例を、最低の左房電位波高が0.5mV未満の例 (group A, 16例), 0.5~0.75mVの範囲の例 (group B, 19例), 0.75~1.0mVの範囲の例 (group C, 15例)に分け、各群での低電位領域 (LVZ)を0.5mV未満, 0.5~0.75mVの範囲, 0.75~1.0mVの範囲と定義した際の、各群でのLVZの局在すべての群で前壁、中隔、後壁に高頻度にLVZを認めた。(文献6より引用)

中隔、後壁の電位が低いことが示された。

3 LVZとPVAIの関係

いままでの検討によりLVZを有していれば左房に電氣的障害があることが示されたが、左房に電氣的障害(=基質)があればPVAIは効果が低く、なければPVAIの効果が高いと予測される。そこでAF中にPVAIを行った46例でLVZ群とNo-LVZ群でPVAIの効果を比較検討した⁸⁾。この検討では13例でLVZを認めた。LVZ群では左房の総伝導時間(total activation time)が長く、基礎心疾患を有する率が高かった。また、左房を6分割して各区域の平均電位波高をLVZ群とNo-LVZ群で比較すると、LVZの局在と関係なく6区域すべてにおいてLVZ群の平均電位波高は低値であった。このことよりLVZはAF基質のみならず左房全体の電氣的障害を反映していると考えられた。そして予想どおり、PVAI単独によりNo-LVZ群では27/32例(84%)でAFが停止したのに対してLVZ群では6/13例(46%)で停止したに過ぎず、有意差が認められた($p < 0.01$)。以上よりLVZはAF基質であるとともに左房全体の電氣的障害を反映したマーカーでも

あり、LVZを有する例ではPVAI単独での有効性は低いと考えられた。

4 CFAEと洞調律時のLVZの関係

AF中に記録されるCFAEは5~8秒間の記録中に平均周期120msec以下で興奮する電位と定義されるが、AF維持にとり重要なpivotやslow conductionを反映した電位と認識され、CFAE記録部位での通電でAFが比較的高率に根治されることが示されている。一方、CFAEの通電の有効性に疑問を呈する報告もみられ、CFAEにはAFの維持に重要なものと、by-standerのものが存在するのではないかと考えられている。

そこでわれわれはCFAE領域と非CFAE領域の洞調律時の双極電位を検討した⁷⁾。対象は洞調律時に左房でvoltage mapを行い、かつAF中にはCFAE map、さらにその後AF中にPVAIを行った20例(PAF 16例, PeAF 4例)である。はじめ洞調律であったものはAFを誘発し、AFであったものはDCで洞調律に復してmappingを行い、その後AFを再誘発してPVAIを行った。全例でAF中にCFAEが記録され、CFAEの範

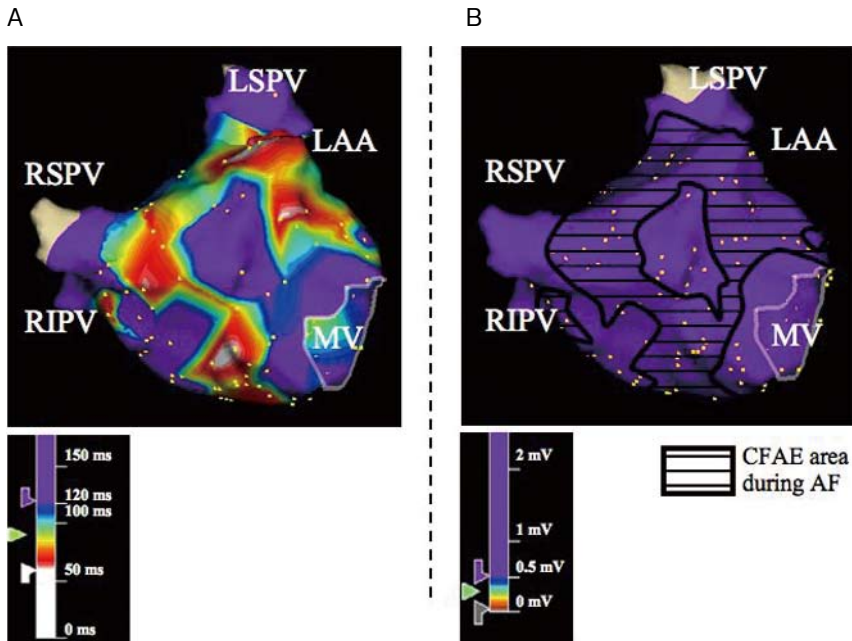


図4 CFAE (complex fractionated atrial electrogram) map (A) と, CFAE と非 CFAE 領域の提示 (B)

略語は図2と同じ。(文献7より引用)

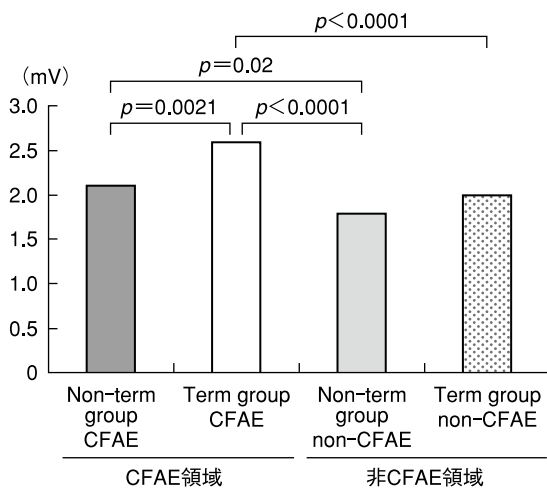


図5 CFAE領域の洞調律時の電位波高をPVAI単独でAFが停止した群(Term group)と非停止の群(non-term group)に分けて比較

AF停止群のほうがより高値であった(2.6 ± 1.8 vs. 2.1 ± 1.7 mV; $p = 0.0021$)。(文献7より引用)

囲は左房表面積の50%を占めていた(図4)。興味深いことに、CFAE領域と非CFAE領域の洞調律時の電位波高はCFAE領域のほうが有意に高値であった(2.4 ± 1.7 vs. 1.9 ± 1.9 mV; $p < 0.0001$)。さらにCFAE領域の洞調律時の電位波高をPVAI単独でAFが停止した群と非停止の群

と比較検討すると、AF停止群のほうがより高値であった(2.6 ± 1.8 vs. 2.1 ± 1.7 mV; $p = 0.0021$, 図5)。以上より、PVAI単独でAFが停止する例でのCFAE領域は肺静脈からの非常に早い興奮に対して良好に反応した健康心筋よりなるのに対して、AFが停止しない例ではやや病的な心

筋が含まれ, その中に AF 維持の機序が存在する可能性が示唆された。

ま と め

今回の検討で得られた所見をまとめると, 以下のよう総括される。①LVZは左房径や表面積の拡大以前に生じる電氣的異常で, LVZでは局所伝導速度が遅い。②左房にLVZが認められる症例は全範囲で比較的電位が低く左房全体の障害であり, PVAIに加え左房本体への通電が必要な例が多い。③左房にLVZがなければAFの発生維持の機序はPVもしくはnon-PV fociにあり, PVAIおよびnon-PV foci ablationのみで十分である。④左房本体のCFAE部位は, PVAIでAF停止する例では健常心筋でありPV起源の頻回興奮によりpassiveに興奮する組織であるが, 非停止例では低電位で異常電位も多く病的心筋であることが多い。

文 献

- 1) Narita S, Tsuchiya T, Ushinohama H, Ando S. Radiofrequency catheter ablation of a nonsustained atrial tachycardia at the septal mitral annulus with the use of a noncontact mapping: a case report. *J of Arrhythmia* 2008;24:214-8.
- 2) Miyamoto K, Tsuchiya T, Yasuoka C, Tanioka Y. A case of radiofrequency catheter ablation of

ventricular tachycardia associated with an old myocardial infarction guided by a noncontact mapping system. *J of Arrhythmia* 2009;25:36-41.

- 3) Narita S, Tsuchiya T, Ashikaga K, Miyamoto K, Taniguchi I, Ando S. An alternative approach of radiofrequency catheter ablation for intraatrial reentrant tachycardia associated with post open-heart surgery: case reports. *J of Arrhythmia* 2009; 25:42-8.
- 4) Narita S, Miyamoto K, Tsuchiya T, Nagamoto Y, Yamaguchi T. Radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia under navigation using the EnSite array. *Circ J* 2010;74:59-65.
- 5) Miyamoto K, Tsuchiya T, Ashikaga K, Narita S, Ando S, Hayashida K, et al. A real-time three dimensional elucidation of the esophagus and left atrium with the use of a noncontact mapping system. *Circ J* 2009;73:826-32.
- 6) Miyamoto K, Tsuchiya T, Narita S, Yamaguchi T, Nagamoto Y, Ando S, et al. Bipolar electrogram amplitudes in the left atrium are related to local conduction velocity in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:1597-605.
- 7) Miyamoto K, Tsuchiya T, Narita S, Yamaguchi T, Nagamoto Y, Ando S, et al. Characterization of bipolar electrograms during sinus rhythm for complex fractionated atrial electrograms recorded in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010(in press)
- 8) 土谷健. 左房の不整脈基質と拡大肺静脈隔離術の成績との関係 : a concept of no low voltage no LA body AF. *心電図* 2009;29:133-40.