

●特別講演

心房細動アブレーション

－ 現況と今後の展望 －

土浦協同病院循環器センター内科 家 坂 義 人

1 発作性心房細動(PAF)に対するカテーテルアブレーションの開発

1998年、Haïssaguerreらは発作性心房細動(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)の多くが、肺静脈(pulmonary vein, PV)起源の反復性異常興奮を引き金として発症するとの新知見を報告し¹⁾、2000年にPAFの根治的カテーテルアブレーション(catheter ablation, CA)法として、肺静脈隔離法(PV isolation, PVI)を開発した²⁾。本PAFCAの誕生の契機となったのは、1987年、Coxらがマクロロエントリー仮説に基づき創始したMaze手術である。本Maze手術をJaïs, HaïssaguerreらはCAによる再現を試み、左房へのアプローチを行った結果、PAFのPVトリガー説の発見に繋がったと考えられる。

2 PAFCA法の実績と成績

PVI法は効果や手技のエンドポイントが明瞭であることから、急速に普及することとなった。PV-LA接合部における心筋線維走行の複雑性に起因する、興奮伝導の不均一性が細動の発生や持続に関与するとの仮説“venous wave hypothesis”がHaïssaguerreらにより提唱された。加えてPVI後の伝導再開率が高いことから、単にPV-LA間の電氣的結合の離断のみならず、circumferential PVI・extensive encircling PVI(EEPVI)などと呼ばれる、解剖学的拡大PVIにより、興奮旋回の解剖学基盤の修飾を行う方法が、当院を初め広く行われるようになった³⁾(図

1)。当院ではEEPVI法により、持続性AF症例においてもAFのトリガー隔離のみならず、AF持続の基質も含めて隔離されることが経験されている(図2, 3)。PAF症例に対しては、PV拡大隔離を必須CA戦略として実施し、適応があれば上大静脈隔離(SVC)や非PV起源トリガーCAを追加する方法が広く実施されている。

肺静脈隔離後の左房-肺静脈間再伝導再開率は高く、当院においてわが国ではいち早く、隔離終了後にアデノシン(adenosine-tri-phosphate, ATP)負荷による一過性PV潜在性伝導誘発法を用いて、再伝導部位への追加アブレーションによる、PV再伝導抑制効果を報告した(図4)⁴⁾。ATPによるPV-LA間潜在性伝導誘発手技は、再CAセッションにおいて、ベースラインではPV-LA間再伝導がみられない場合でも、ATP投与により一過性の再伝導を原因とする臨床不整脈が誘発される症例が約10%に認められ、再CAセッションにおけるATP負荷試験の有用性が認められている⁵⁾。

当院のPAFに対するEEPVIの長期治療成績を示す⁶⁾。2003年から2006年の3年間にEEPVIおよび必要により非PVトリガーアブレーションを実施した薬物治療抵抗性PAF 161症例(平均年齢:60.6歳, 男119例)において、平均1.6セッションのアブレーションを実施し、中央値6.4年の経過観察で144例(89%)にAF再発はみられなかった⁶⁾。他施設の最終セッション後の洞調律維持率についても90%前後であるとの報

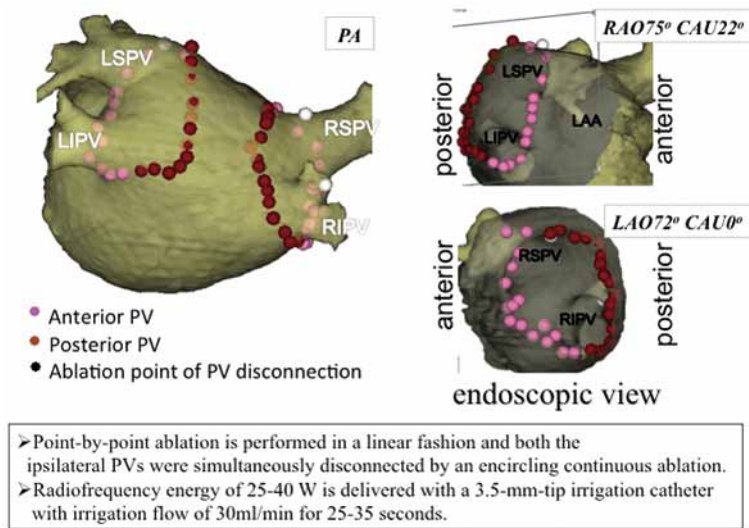


図1 3次元Electro-Anatomical Mapシステム(3DEAM)を用いた当院の拡大肺静脈隔離(EEPVI)
3DEAMシステム(CARTO)を用いEEPVIを行う。術前に行った両心房・肺静脈3DCT画像をCARTO装置に立体画像として融合し、アブレーション電極も3DEAM画面上にモニターしながら、EEPVI時に焼灼ポイントを記録し位置・連続性・解剖学的情報を得ながら、アブレーションが可能である。患者・術者双方に大幅な被曝量の軽減が図れる。

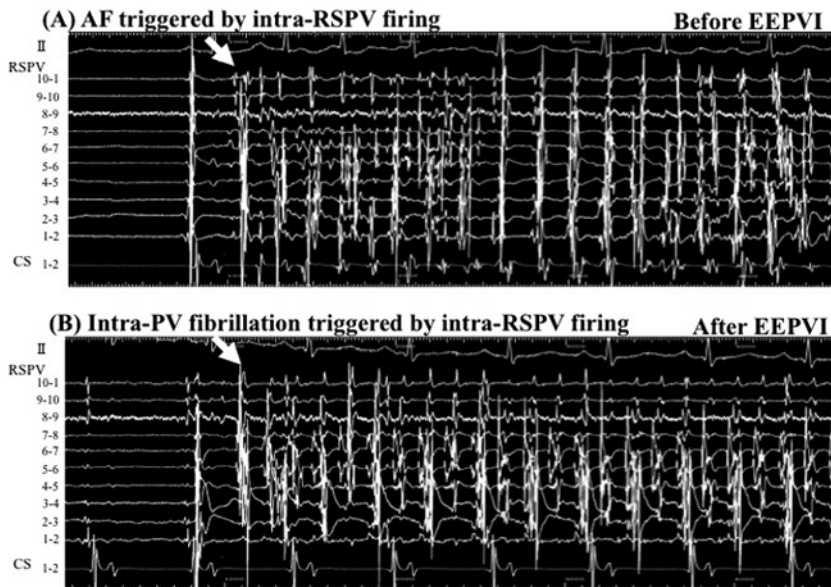


図2 拡大肺静脈隔離(extensive encircling PVI, EEPVI)の作用機序
EEPVI実施前のAF自然発生時の記録を上段(A)に示す。EEPVI終了後の記録を下段(B)に示す。右上肺静脈(RSPV)内に留置したLassoカテーテルにより、(A)では右肺静脈内のfiringによりAFが誘発されている。拡大肺静脈隔離後の(B)においては、肺静脈内では(A)と同様のfiringに続き肺静脈内細動が持続しているが、体表面心電図は洞調律を示している。これらの事実は、EEPVIではAFのトリガーおよびAF起始と持続の基質をも含めて隔離されていることを示す。

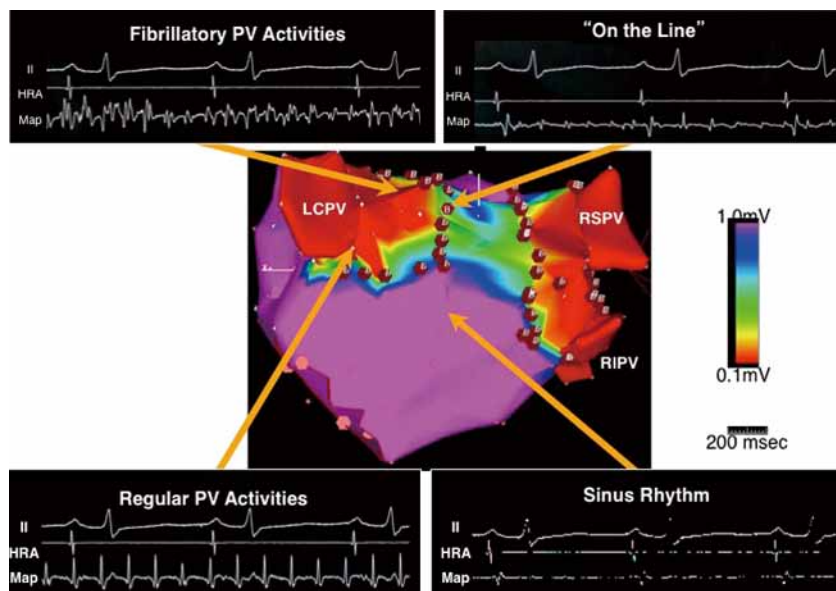


図3 左総肺静脈幹症例の拡大隔離(EEPVI)後PV内に認められた, rotor領域とrotor周辺への細動様興奮領域
rotor領域では周期100msecのレギュラーな興奮が記録され, 周辺でrotorから細動様興奮が記録された。隔離完
成後であり心房は体表面心電図が洞調律であることを示す。

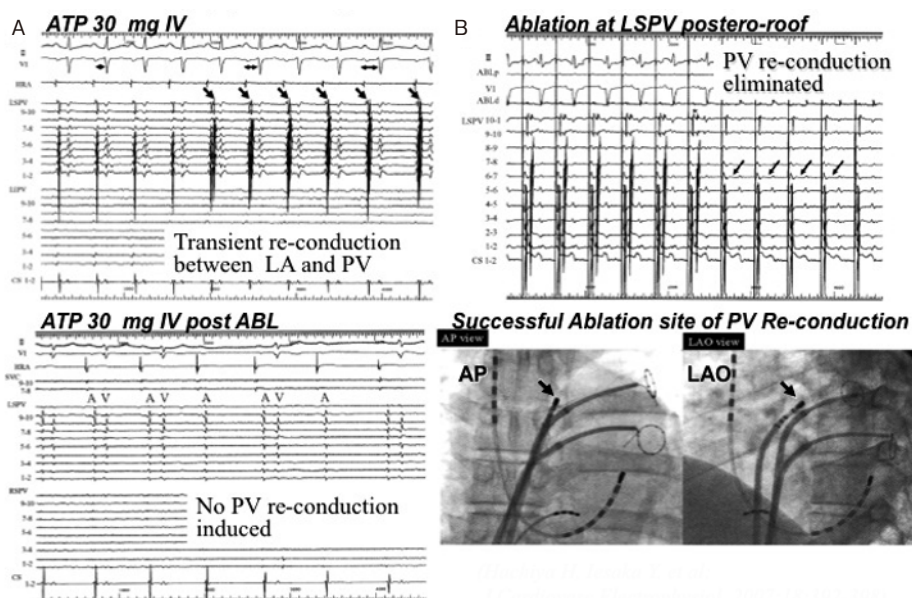


図4 肺静脈隔離終了後のATP負荷試験による潜在性左房-肺静脈間伝導の誘発テスト(文献4)
肺静脈隔離後に潜在性伝導を誘発する目的で, イソプロテレノール点滴静注下にATP (adenosine-
tri-phosphate)30mgを急速静注する。一過性にAに示すように左房-肺静脈間再伝導が誘発される。
一過性再伝導部位を同定し, 同部に高周波通電を実施後, 再度, ATP負荷試験を行い, 再伝導が誘発さ
れなくなったことを確認し終了する。

© 2007 Wiley Periodicals, Inc., with permission from John Wiley & Sons, Inc.

告が多い。

以上より、PAFに対しては現在のPVIを中心としたアブレーションストラテジーの有効性が示唆されていると言えよう。PVIを主なストラテジーとするアブレーション法が有効であるとすれば、クライオバルーン・アブレーション法が手技の有効性・簡潔性・安全性から、現在のRFアブレーション法に取って代わる可能性が高いと考える⁷⁾。

3 長期持続性AF(Long-standing AF, Chronic AF, CAF)に対するStepwise ablation法の導入

トリガー除去を目的としたPVIの臨床導入は、AFの発生機序を、AFの引き金(trigger)と基質(substrate)という二つの面からアプローチする契機をもたらした。2004年、Nademaneeらはcomplex fractionated atrial electrogram(CFAE)を標的とした、AF基質修飾アブレーション戦略を提唱した⁸⁾。CFAE電位を、1)分節化電位(fractionation)、2)連続性電位(continuous activity)、3)急速反復電位(short cycle length \leq 120msec)と定義し、これらの電位がAF興奮伝回路上の緩徐伝導・pivot-pointを示すとの仮説に基づき、CFAE領域を標的とするCA戦略を創始した。

彼らの良好な成績の再現性は極めて乏しいが、Bordeauxグループが長期持続性AF(long-standing AF, chronic AF, CAF)に対するAF基質CA戦略に組み込み、2005年、Haïssaguerreらによって“Stepwise ablation for long-lasting AF catheter ablation”として報告された⁹⁾。本法はAF周期の延長と安定化を、AF burdenの除去・AF基質修飾達成の指標とし、AF停止をエンドポイントとして、PVI・CFAEガイド下心房defragmentation(DFR)を行い、さらにmitral isthmusおよび左房roofに解剖学的線状CAを順次行うストラテジーである。本報告では、平均17ヵ月間の長期持続性AF症例の87%でAFが停止し、AF停止例の95%で無投薬下の平均11ヵ月の経過観察中AFの再発もなく、有効性

の高いCA戦略であることを報告した⁹⁾。

以後、CFAE領域CAによる基質修飾を組み込んだstepwise CAが瞬く間に世界中に流布し、地球規模における標準的CAFアブレーション法となった。Bordeauxグループは、CAFは複数のmicro-reentrant source(rotor)がAFの持続・維持をもたらすと仮定し、CFAE電位(特に連続性電位)がrotorのマーカーであると考え、当該部位をすべてCAすることがCAFの停止と根治をもたらすと主張した¹⁰⁾。Haïssaguerreは、無投薬下に95%の症例で洞調律が維持されたとの自身の成績に基づいて、2008年のeditorialにおいて、“CAFの持続のメカニズムは不明であるが、CAFアブレーション治療の旅の終焉に近づいている”と記述するに至っている¹¹⁾。

4 CAFに対するBordeaux's method(Stepwise ablation for CAF)の高い有効性の再現性

彼らパイオニアの極めて良好な成績の報告を背景に、上記の方法が広く受け入れられ、多くの施設で行われた。しかしながら、多くの施設では良好な成績は再現されず、彼らと同様の方法を実施している、Rostockらの報告でも平均16ヵ月の395例の長期持続性心房細動で、平均2.7回のセッション後、38%に抗不整脈薬が投与され、79%の症例で洞調律が維持されているに過ぎない¹²⁾。

土浦協同病院では、AF下に拡大PVIを実施し、左房内で既知のCFAE好発部位(anisotropic conduction between overlapping muscle-bundles 仮説に基づき直接的DFR効果を併せ有する)に、互いに連結する線状CAを順次行う、“Tsuchiura Method”を実施している(図5)^{13~15)}。本法は、持続するAFの停止をエンドポイントとして(図6)、重畳した複数の筋線維束間の複雑なanisotropic reentry回路による修飾を除去し、最終的にessential ordered macro-またはmicro-reentry回路にアプローチして、持続性AFの本質的なdriving mechanismを消失させるアブレーション戦略である。

Tsuchiura Methodを実施した、AF持続歴

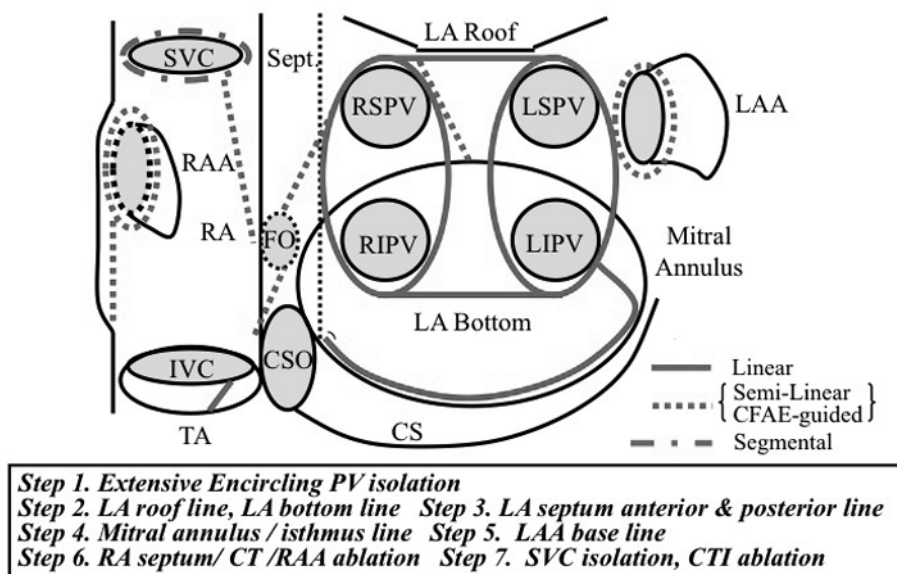


図5 土浦協同病院で実施している，CAFに対する段階的線状アブレーション法，“Stepwise Linear Ablation: Tsuchiura Method”の模式図(文献13～15)

LA：左房，RA：右房，RSPV/RIPV/LSPV/LIPV：右上・右下・左上・左下肺静脈，LAA：左心耳，CS：冠静脈洞，CSO：冠静脈洞入口部，Sept：心房中隔，FO：卵円孔，SVC：上大静脈，IVC：下大静脈，RAA：右心耳，TA：三尖弁輪

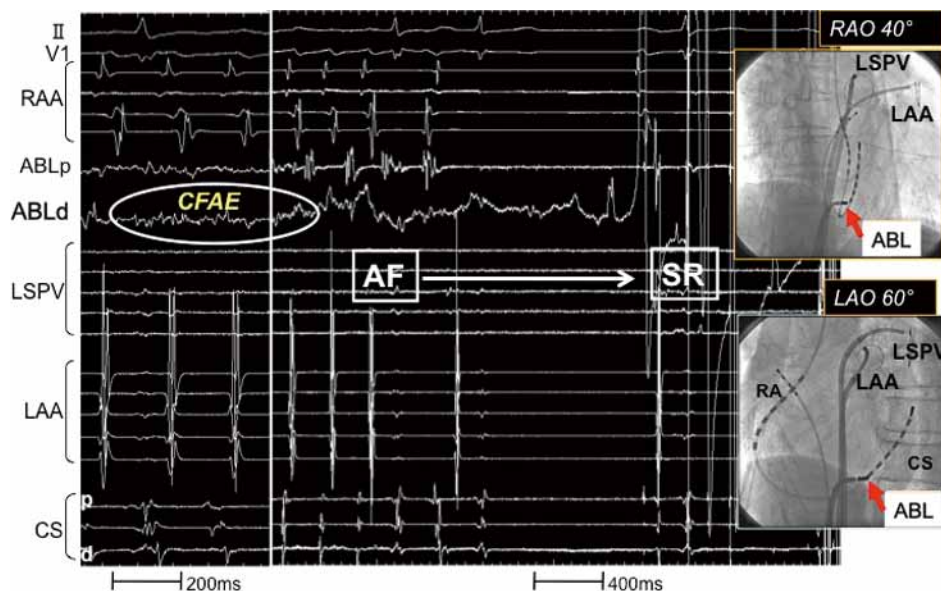


図6 Tsuchiura MethodによるアブレーションによりAFの洞調律化がみられたCAF症例
 EEPVI，左房・右房の線状アブレーション終了後，冠静脈洞入口部(透視画像赤色→で表示)の
 CFAE記録部位への通電により洞調律化したCAF症例。

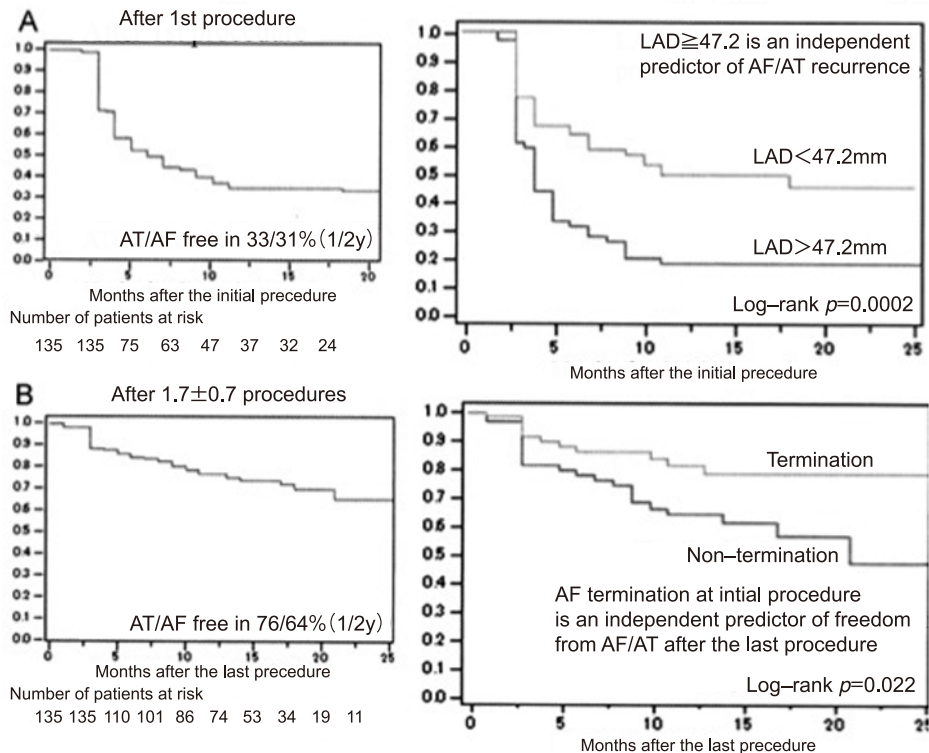


図7 当院における持続性・慢性AFに対する、stepwise linear ablation (Tsichiura Method)の効果

初回セッション後の洞調律維持率は1年後33%、2年後31%(A)に過ぎないが、平均1.7回の最終セッション後にはおのおの76%、64%であった。再発予測因子としては左房径(LAD)47 mm以上の左房拡大が示され、本法の有効性予測因子としては、初回アブレーションにおける、AF停止であることが示された。

© 2013 Heart Rhythm Society, with permission from Elsevier

6～54ヵ月(平均24ヵ月)の135例(持続性AF：59例,慢性AF：76例)において、初回セッションAF停止率は51%であった¹⁵⁾。AF停止時のアブレーション部位は大部分、左房(肺静脈前庭部・中隔・左心耳基部・僧帽弁輪部)であり右房は少なかった(86 vs 14%)。平均1.7±0.7回のセッション後1年・2年間の洞調律維持率は、おのおの76%、64%であった。左房径(LAD) ≥ 47.2mmは、独立したAF・ATの再発予測因子であり、初回セッションでのAF非停止は初回セッション後AF再発の予後予測因子であり、一方、AF停止は最終セッション後の洞調律維持の独立した予測因子であった(図7)¹⁵⁾。

5 CFAEの発生機序に関する新しい知見

持続性心房細動におけるCFAEの成因について、AF興奮旋回路上の緩徐伝導・ピポットポイントを示すとの見解は一つの仮説に過ぎず、その後、多くの仮説が提唱されている。興奮旋回のrotorと周辺への細動様興奮¹⁶⁾、自律神経叢の過常興奮、重畳する心筋線維束間のanisotropic conductionなど諸説があるが、いずれもAFの発生や持続の機序となる可能性を有する。CFAE電位については、1)高頻度に出現部位に一定の傾向がある、2)細部においては時間的および空間的恒常性が乏しく、短時間のうちに変化する、3)興奮伝播様式に強く依存する、4)発生条件として器質的異常を必要としないなどの知見が報告されている¹⁷⁾。さらにCFAE部位の

monophasic action potential (MAP) マッピングのデータからは、大部分のCFAEが遠隔電位の混在により成り立っていることが報告され、当初想定されたrotorの局在を示す特異的マーカーとの意義は失っている。

6 CAFの発生機序に関する論争

持続性AFのAF持続の機序について概略的には、最近注目されてきたrotor仮説¹⁶⁾と、Cox maze手術開始の頃に主張されたmacro-reentry仮説がある。前者はJalifeらが、動物モデルを用いrotor中心部での極めて短い周期(100msec前後)のregular rapid activityとその辺縁領域でのfibrillatory conductionをオブティカルマッピングデータにより示した¹⁶⁾。著者が臨床例で記録し得た、rotor activityは心房壁ではなく肺静脈内入口部から数cm遠位部の肺静脈内であり、心筋線維のネットワークなど解剖学的基質の存在を想像できる部位に存在した。

後者はAllessieらがCAF患者で、開心術時に心外膜マッピングを行って得た知見である¹⁸⁾。このmacro-reentry仮説は、彼らの動物モデルで観察された、心房間質線維化による心房筋のlongitudinal dissociation, 心内膜-心外膜間dual layer dissociationを介した複雑なmultiple-wavelets macro-reentry波の共存が長期持続性AFの本態であると説明している¹⁹⁾。

臨床では、maze手術の高いAF根治率がmacro-reentry仮説を支持する。Narayanらはバスケットカテーテルによる細動時心房内MAPマッピングによりrotorが高率に同定され、限局した領域の数カ所のCAにより持続性AFの停止が可能であるとの報告を行っているが、妥当性を示す電位データは呈示されていない。

ま と め

PVIの導入により始まったAFCAは、種々の基質アブレーションを加えて、長期持続性AF治療にも広く応用され、薬物では不可能であった持続的洞調律化が可能となっている。心房細動持続化のメカニズムのさらなる解明による、

低侵襲かつ高い有効性を有するCA法の開発が期待される。

文 献

- 1) Haïssaguerre 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;339:659-66.
- 2) Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-5.
- 3) Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, et al. Electrical connections between pulmonary veins: Implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2998-3003.
- 4) Hachiya H, Hirao K, Takahashi A, et al. Clinical implication of reconnection between the left atrium and isolated pulmonary veins provoked by adenosine triphosphate after extensive encircling pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:392-8.
- 5) Miyazaki S, Kobori A, Komatsu Y, et al. Clinical implication of adenosine test at repeat atrial fibrillation ablation procedure: the importance of detecting dormant thoracic vein conduction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:1117-23.
- 6) Uchiyama T, Miyazaki S, Taniguchi H, et al. Six-year follow-up of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2013;77:2722-7.
- 7) 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;61:1713-23.
- 8) Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-55.
- 9) Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1138-47.
- 10) Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation* 2006;113:616-25.
- 11) Haïssaguerre M, Wright M, Hocini M, et al. The substrate maintaining persistent atrial fibrillation (editotial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:

- 2-5.
- 12) Rostock T, Salukhe TV, Steven D, et al. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011;8:1391-7.
- 13) Iesaka I. Frontier of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiol* 2011;58:99-107.
- 14) Komatsu Y, Uno K, Otomo K, et al. Atrial defibrillation threshold as a predictor of clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:213-20.
- 15) Miyazaki S, Taniguchi H, Komatsu Y, et al. Sequential biatrial linear defragmentation approach for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:338-46.
- 16) Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation* 2006;113:626-33.
- 17) Jadidi A, Duncan E, Miyazaki S, et al. Functional nature of electrogram fractionation demonstrated by left atrial high-density mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:32-42.
- 18) Allesie MA, Groot, NMS, Houben RPM, et al. Electrophysiological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Longitudinal Dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:606-15.
- 19) Verheule S, Tuyls E, Hunnik AV, et al. Fibrillatory conduction in atrial free walls of goats in persistent and permanent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:597-9.