



Anatomical dilatation of the superior vena cava associated with an arrhythmogenic response induced by SVC scan pacing after atrial fibrillation ablation

Imada, Hiroshi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7136号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007136>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Anatomical dilatation of the superior vena cava associated with an arrhythmogenic response induced by SVC scan pacing after atrial fibrillation ablation

上大静脈の不整脈源性と解剖学的特徴との関連性についての研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学分野・不整脈先端治療学部門
(指導教員： 平田 健一 教授)

今田 宙志

【1. 背景】

心房細動 (AF) 発生のきっかけとなる期外収縮は主に肺静脈 (PV) から生ずる。肺静脈隔離術 (PVI) は、この期外収縮の左房 (LA) への伝導をブロックすることで AF の発症を抑制する。しかし、肺静脈以外からの期外収縮 (non-PV foci) も時に AF を誘発するが、もちろん PVI では抑制されない。non-PV foci 発生部位の一つに、上大静脈 (SVC) があり、SVC 隔離術 (SVC I) が有効である。しかし、SVC I には、洞結節損傷・SVC 狭窄・横隔神経損傷などの合併症を生じるリスクがあり、empiric に全ての患者に行うことは推奨されない。SVC I 施術適応を決定する方法が望まれる。

PV においては、より拡大した PV は不整脈を惹起する力が高い (不整脈源性が高い) との報告がある。我々は、SVC にもこの関係性が成り立つ、即ち、SVC の拡大と SVC の不整脈源性に関連があるとの仮説を立て、本研究を立案した。

SVC の不整脈源性の代替指標として、SVC 内からの期外刺激 (Scan pacing) にて誘発される不整脈 (Arrhythmogenic response) を用い、SVC の拡大は造影 CT を用いて定量的に評価し、その関連性を検討した。

【2. 方法】

<2.1. 対象患者>

2015 年 1 月から 8 月の間に神戸大学附属病院にて、発作性および持続性 AF に対する初回のアブレーションが 63 人の患者に施行された。このうち、洞不全症候群のためペーシングによる誘発試験が困難であった患者、腎不全や造影剤アレルギーのため造影 CT が施行できなかった患者、ペースメーカーが入っている患者 (リードのアーチファクトで SVC 断面積の評価が困難となるため) は除外し、43 人の患者を本研究の対象とした (Figure 1)。

<2.2 AF アブレーション>

全ての患者において、術前に左房形態を把握するために造影 CT を施行、3 次元 (3D) 構築した。3D マッピングシステムを使用して左房ジオメトリを構築し、3D 構築した CT イメージと統合させた。

高周波カテーテルアブレーションでは、両側拡大肺静脈隔離術 (EPPVI) を施行した。クライオアブレーションでは、4 本の PV の個別隔離を行った。

PVI 後に、ペーシングカテーテルを SVC に配置し、SVC から Scan pacing (後述) を行い、arrhythmogenic response の誘発性を調査した。

<2.3. SVC scan pacing のプロトコール>

1 発の期外刺激を、洞調律心房興奮から 400ms の連結期で入れる。この連結期を順に短縮し、有効不応期 (ERP) まで施行する (Scan single)。続いて、2 連期外収縮を、400ms 連結期から開始し、ERP まで施行する (Scan double)。同様に、3 連期外収縮を、ERP まで施行

する (Scan triple) (Figure 2)。

<2.4. SVC scan pacingにて誘発された Arrhythmogenic responseの評価>

SVC scan pacingにて誘発された不整脈 (Arrhythmogenic response) は、以下のいずれかを満たした場合と定義した。

- ① 3分以上持続する AF および心房頻拍 (AT) (sustained AF/AT)
- ② 3分以内に自然停止する AF/AT (non-sustained AF/AT : NSAF/AT) ”
- ③ 3連以下の心房興奮 (repetitive atrial response: RAR)のうち、再現性のあるもの (RAR with reproducibility)

Arrhythmogenic responseが誘発された患者を、「response positive (Group 1)」に分類した。

RARが生じても再現性のない場合 (RAR without reproducibility)や、まったく不整脈が誘発されなかった患者は、「response negative (Group 2)」に分類した。

また、Scan pacing 施行時の ERP も記録した。Scan singleにおける ERP (自己 sinus-S1) を「ERP-single」、Scan doubleにおける S1-S2 での ERP を「ERP-double」、Scan tripleにおける S2-S3 での ERP を「ERP-triple」と定義した。

<2.5. SVC 断面積の測定>

左房形態評価の目的で術前に施行した造影 CT から、SVC 断面積を測定した。multi-planar reconstruction (MPR) CT イメージを使用し、①冠状断と矢状断で SVC 長軸を決定し (Figure 3A, B)、②それに対して垂直な LA roof レベルの断面を決定 (Figure 3B)、③その断面での SVC 断面積を測定、SVC-area と定義した (Figure 3C)。

<2.6. 右房 (RA) および LA の大きさの測定>

MPR CT イメージで4チャンバービューを再現し、RA 長軸・短軸を測定、その積を RA サイズの代替指標として使用した (RA index)。同様に、LA index も算出した。また、3D 構築した CT から左房容積を算出、LA volume も算出した。

これらの解剖学的データは、体表面積補正を行った。

<2.7. CT 撮影プロトコール>

左房形態評価目的に、術前に造影 CT を行った。全て呼気時に撮影した。

<2.8. アブレーション後フォローアップ>

全ての患者は、1・3・6・12 か月後に外来にてフォローアップし、不整脈症状の確認、12

誘導心電図・24 時間ホルター心電図を必要に応じて施行した。3 か月以内の不整脈エピソードは、再発として扱わなかった (Blanking period)。

【3. 結果】

<3.1. 患者背景>

患者背景を Table 1 に示す。計 43 人の初回 AF アブレーション患者を対象とした。SVC scan pacing による Arrhythmogenic response 誘発性の有無で 2 群に分けたとき (後述)、2 郡間で、年齢、性別、BMI、発作性 AF の割合、LVEF、左房径、抗不整脈薬の使用率、 β blocker 使用率、ACE 阻害薬・ARB 使用率に差はなかった。

<3.2. SVC scan pacingにて誘発された不整脈 (Arrhythmogenic response) >

SVC scan pacing による Arrhythmogenic response の誘発性により患者を 2 群に分類した。24 人が「Response positive」であり、Group 1 に分類した。残り 19 人 (44%) は「Response negative」であり、Group 2 に分類した。(Figure 4)

<3.3. 2 グループ間における解剖学的指標の比較>

SVC-area は、Group 1 の方が Group 2 よりも有意に大きかった (3.1 ± 0.9 vs 2.2 ± 0.8 cm^2 , $P=0.004$) (Figure 5A)。RA index も Group1 の方がやや大きかったが、統計学的な有意差を認めなかった。さらに、LA index、LA volume は、2 郡間で差がなかった。

<3.4. 2 グループ間における電気生理学的特徴の比較>

ERP single, double, triple いずれも Group1 の方が短く、ERP-double は統計学的にも Group1 の方が有意に短かった。 (223 ± 62 ms vs 267 ± 53 ms, $P=0.018$)

<3.5. Arrhythmogenic response の予測因子>

arrhythmogenic response の予測因子に関する単変量解析では、SVC-area と RA index で $P<0.10$ を満たした (SVC-area: OR: 3.20, CI: 1.31-7.79, $P=0.01$ / RA index: OR: 1.12, CI: 0.99-1.26, $P=0.063$)。年齢、AF のタイプ、LA index、LA volume などは、予測因子とはならなかった。多変量解析では、SVC-area のみが予測因子となった (OR: 2.87, CI: 1.05-7.82, $P=0.039$) (Table 2)。ROC 曲線を用いると、SVC-area 2.59cm^2 がカットオフ値となった (SVC-area が 2.59cm^2 以上のとき、SVC scan pacing にて arrhythmogenic response が誘発されやすい。)

<3.6. 不整脈再発率>

平均フォローアップ期間 174 ± 42.5 日で、AF 再発率は 2 郡間で有意差はなかった (Group 1: 7 [29%] of 24; Group 2: 5 [26%] of 19)。しかし、SVC-area 2.56cm^2 をカットオフ値と

して設定すると (Arrhythmogenic response を予測するにあたってのカットオフ値 2.59cm^2 とほぼ同値)、SVC-area が 2.56cm^2 以上の患者は、 2.56cm^2 未満の患者よりも AF 再発率が有意に高かった (9 [42.9%] of 21 vs 3 [13.6%] of 22, $P=0.026$) (Figure 5B)。

【4. 考察】

<4.1. Main findings>

拡大した SVC では、scan pacing による Arrhythmogenic response の誘発性が高い。SVC scan pacing による Arrhythmogenic response の誘発性は、LA 拡大には依存しない。Ablation 後の AF/AT 再発率は、SVC-area が 2.56cm^2 以上に拡大した患者群で有意に高い。

<4.2. SVC scan pacing による心房刺激について>

短い刺激間隔での連続刺激といった Aggressive な誘発プロトコルでは、非特異的な AF が誘発されるため、AF 誘発性と臨床的な AF 再発率は関連しないと報告されている。一方、比較的 non-aggressive なペーシングプロトコルであれば、AF 誘発性と臨床的な AF 再発率が関連したと報告される。そこで、我々は非常にシンプルなペーシングプロトコルとして、Scan pacing を用いた。

<4.3. SVC の拡大とトリガーとしての不整脈源性>

Yamane らは、PV の拡大とその不整脈源性に関連があると報告している。PV の拡大により心房心筋がストレッチされ、PV 心筋スリーブの電気生理学的特性に変化が生じ、AF トリガーとしての不整脈源性を生じると考察している。我々の研究で、SVC-area が 2.56cm^2 以上の患者群で AF 再発率が高かったことから、SVC においても、その拡大により SVC の心筋スリーブがストレッチされ、AF トリガーとしての不整脈源性を生じている可能性がある と推測する。

<4.4. SVC scan pacing と、維持機構としての SVC 不整脈源性>

Miyazaki らは、AF 症例で SVCI を行くと、心房での AF は停止し sinus に復帰するが、SVC 内での頻拍は持続する場合があることから、SVC は AF を誘発するトリガーとしてだけでなく、AF を維持する機構としての不整脈源性も持つと報告した。本研究では、SVC scan pacing により誘発される Arrhythmogenic response の誘発性を評価することで SVC 拡大を予測できることを示した。SVC で AF を維持するには、ランダムリエントリを生じるエリアとして SVC 拡大が必要であり、SVC scan pacing は維持機構としての SVC 不整脈源性を予測する手法である可能性がある と推測する。また、Group 1 で ERP が有意に短いことも、リエントリが生じやすい心筋特性を反映する所見と考える。

<4.5. SVC における、「誘発性」・「解剖学的特徴」・「不整脈源性」の関係>

本研究では、「誘発性」と「解剖学的特徴」の関連性 (Arrhythmogenic response と SVC 拡大) と、「解剖学的特徴」と「不整脈源性」(SVC 拡大と AF 再発) については示すことができた。しかし、「誘発性」と「不整脈源性」の直接の関連 (Arrhythmogenic response と AF 再発) は示すことができなかった。

AF の再発は、SVC の不整脈源性だけでなく、PV 再伝導などが主な原因となる。本研究の患者のうち、AF が再発し、2nd session を行った患者は、全員 PV 再伝導を認めた。SVC 不整脈源性よりも、PV 再伝導の方が AF 再発に強く関連するために、SVC の「誘発性」と「不整脈源性」の関連を示すことができなかったと推測する。

しかし、今回の研究において、RA・LA 拡大でなく、SVC 拡大のみが SVC のペーシング誘発性と関連することを示したことは、重要な発見である と考える。今日、冷凍バルーンアブレーションやカテーテル先端圧がリアルタイムに認識できるコンタクトフォースカテーテルが使用可能となり、PVI はより安全・確実に施術可能となった。今後は PVI 完成後、PVI 不応性患者への追加治療が重要となる。その追加治療の適応を検討するため、確実に non-PV foci を炙り出す手法が望まれる。今回我々が行った SVC scan pacing は、その一助となると考えられる。

【結語】

SVC の拡大は、SVC scan pacing による Arrhythmogenic response の誘発性と関連があった。さらに、SVC-area の大きい患者群では、AF 再発率が高かった。SVC 拡大を認める患者に対し、PVI 後、追加治療としての SVCI は AF 再発抑制に寄与する可能性が示唆される。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2759 号	氏 名	今田 宙志
論文題目 Title of Dissertation	Anatomical dilatation of the superior vena cava associated with an arrhythmogenic response induced by SVC scan pacing after atrial fibrillation ablation 上大静脈の不整脈源性と解剖学的特徴との関連性についての研究		
審査委員 Examiner	主 査 河野 誠司 Chief Examiner 副 査 大北 裕 Vice-examiner 副 査 石田 達郎 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】

心房細動 (AF) 発生のきっかけとなる期外収縮は主に肺静脈 (PV) から生ずる。non-PV foci 発生部位の一つに、上大静脈 (SVC) があり、SVC 隔離術 (SVCI) が有効である。しかし、SVCI には、合併症を生じるリスクがあり、全ての患者に行うことは推奨されない。PV の拡大が不整脈を惹起する力が高いとの報告があり、研究者らは SVC の拡大と SVC の不整脈源性に関連があるとの仮説を立てた。SVC の不整脈源性の代替指標として、SVC 内からの期外刺激 (Scan pacing) にて誘発される不整脈 (Arrhythmogenic response) を用い、SVC の拡大は造影 CT を用いて定量的に評価し、SVC の拡大と SVC の不整脈源性の関連性を検討した。

【方法】

<対象患者>

2015 年 1 月から 8 月に神戸大学附属病院にて、発作性および持続性 AF に対する初回のアブレーションが 63 人の患者に施行された。このうち、除外基準を設け 43 人の患者を対象とした。

<AF アブレーション>

高周波カテーテルアブレーションでは、両側拡大肺静脈隔離術を施行した。クライオアブレーションでは、4 本の PV の個別隔離を行った。PVI 後に、ペーシングカテーテルを SVC に配置し、SVC から Scan pacing を行い、arrhythmogenic response の誘発性を調査した。

<SVCscan pacing のプロトコル>

1 発の期外刺激を、洞調律心房興奮から 400ms の連結期で入れる。この連結期を順に短縮し、有効不応期 (ERP) まで施行した (Scan single)。続いて、2 連期外収縮を、400ms 連結期から開始し、ERP まで施行した (Scan double)。同様に、3 連期外収縮を、ERP まで施行した (Scan triple)。

<SVC scan pacing にて誘発された Arrhythmogenic response の評価>

SVC scan pacing にて誘発された不整脈は、以下のいずれかを満たした場合と定義した。① 3 分以上持続する AF および心房頻拍、② 3 分以内に自然停止する AF/AT、③ 3 連以下の心房興奮。このうち再現性のあるものを「response positive (Group 1)」に分類し、それ以外を「response negative (Group 2)」に分類した。

<SVC 断面積の測定>

左房形態評価の目的で術前に施行した造影 CT から、冠状断と矢状断で SVC 長軸を決定し、それに対して垂直な LA roof レベルの断面での SVC 断面積を測定、SVC-area と定義した。

<右房 (RA) および LA の大きさの測定>

MPR CT イメージで 4chamber view、RA 長軸・短軸を測定、その積を RA サイズの代替指標として使用した (RA index)。同様に、LA index も算出した。また、3D 構築した CT から左房容積を算出、LA volume も算出した。これらの解剖学的データは、体表面積補正を行った。

【結果】

Group1 と Group 2 に分けたとき、2 群間で、年齢、性別、BMI、発作性 AF の割合、LVEF、左房径、抗不整脈薬の使用率、β ブロッカー・ACE 阻害薬・ARB 阻害薬の使用率に差はなかった。

<SVC scan pacingにて誘発された不整脈 (Arrhythmogenic response) >

SVC-areaは、Group1の方がGroup 2よりも有意に大きかった。RA indexもGroup1の方がやや大きかったが、統計学的な有意差を認めなかった。LA index、LA volumeは、2郡間で差が無かった。

<グループ間における電気生理学的特徴の比較>

ERP single, double, tripleいずれもGroup1の方が短く、ERP-doubleは統計学的にもGroup1の方が有意に短かった。

<Arrhythmogenic responseの予測因子>

多変量解析では、SVC-areaのみが予測因子となった。ROC曲線を用いると、SVC-area2.59cm²がカットオフ値となった。

<不整脈再発率>

平均フォローアップ期間174±42.5日で、AF再発率は2郡間で有意差はなかったが、SVC-area 2.56cm²をカットオフ値とすると、2.56cm²以上の患者は、2.56cm²未満の患者よりもAF再発率が有意に高かった。

【考察】

PVの拡大とその不整脈源性に関連があり、PVの拡大により心房心筋が進展され、PV心筋スリーブの電気生理学的特性に変化が生じ、AF triggerの不整脈源性を生じると報告がある。本研究で、SVC-areaが2.56cm²以上の患者群でAF再発率が高かったことから、SVCにおいてもその拡大によりSVCの心筋スリーブが進展され、AF triggerの不整脈源性を生じている可能性がある。AF症例でSVCIを行うと、心房でのAFは停止しsinus に復帰するが、SVC内での頻拍は持続する場合があることから、SVCはAFを誘発するtriggerだけでなく、AFを維持する機構としての不整脈源性も持つと報告がある。本研究では、SVC scan pacingにより誘発されるArrhythmogenic responseの誘発性を評価することでSVC拡大を予測できることを示した。SVCでAFを維持するには、random reentryを生じるエリアとしてSVC拡大が必要である可能性がある。

今回の研究において、SVC拡大とSVCのペーシング誘発性との関連を示したことは、重要な知見である。PVI不応性患者への追加治療の適応を検討するため確実にnon-PV fociを検出する手法が望まれるが、今回研究者らが行ったSVC scan pacingやSVCareaの測定は、その一助となる可能性がある。

【結語】

SVCの拡大は、SVC scan pacingによるArrhythmogenic responseの誘発性に関連があり、SVC-areaの大きい患者群では、AF再発率が高かった。本研究により、SVC拡大を認める患者に対し、PVI後の追加治療としてのSVCIのAF再発抑制に寄与する可能性が示唆された。

よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。