



The lesion characteristics assessed by LGE-MRI after the cryoballoon ablation and conventional radiofrequency ablation

Kurose, Jun

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7470号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007470>

※ 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

The lesion characteristics assessed by LGE-MRI after the cryoballoon ablation and conventional radiofrequency ablation

遅延造影 MRI で評価したクライオバルーンアブレーションと
従来の高周波アブレーション後の治療創の特徴

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員：平田 健一教授)

黒瀬 潤

[背景]

薬剤抵抗性の心房細動に対する肺静脈隔離術は確立された治療法である。肺静脈隔離術は肺静脈・左房間を電気的に隔離することで心房細動のトリガーを強力に抑制する。従来は肺静脈周囲を高周波 (RF) により point-by-point で焼灼していたが、近年、風船型カテーテル (クライオバルーン (CB)) が開発され肺静脈を一括冷却し隔離できるようになり、肺静脈隔離をより簡便に行う事が可能となった。その一方で、RF アブレーションと同様に 1 年以内に約 20% の例で心房細動の再発を認める。心房細動再発の主な原因は、肺静脈・左房間の再伝導であり、不十分な治療創形成が原因である。動物実験では、CB アブレーションは幅広で均一な治療創の形成が可能という報告はあるが、ヒトでの報告は少ない。CB アブレーション後の治療創の特徴を明らかにできれば、不十分な治療創を減らし心房細動の再発を抑制できると考える。今回、我々は遅延造影 MRI を用いて CB アブレーション後の治療創の特徴を明らかにし従来型の高周波アブレーション後と比較検討する事を目的とし本研究を立案した。

[方法]

神戸大学医学部附属病院で肺静脈隔離術を施行後に遅延造影 MRI を施行した連続 51 人 (CB 群 34 人、RF 群 17 人) を研究に登録した。

アブレーション手技は、RF 群は、point-by-point で通電し肺静脈隔離を行った。通電設定は、左房前壁は 30W30 秒で、後壁は食道損傷を避けるために 20W20 秒とした。CB 群は、バルーンが肺静脈を閉塞している事を造影剤で確認し最大 180 秒冷却した。隔離されていない場合は、通常のカテーテルで touch up を行った。両群ともアブレーション後にリング状カテーテルを用いて肺静脈・左心房間の電気的隔離を確認した。

アブレーション1-3ヶ月後に1.5T MRIシステムを用いて治療創の視覚化を行った。肺静脈・左房の形態を造影MRAで取得し、引き続き肺静脈・左房壁に対する遅延造影MRIを心電図同期、呼吸同期下で以下の設定で取得した。(repetition time/echo time=4.7ms /1.5ms, voxel size 1.43×1.43×2.40 mm (再構築 0.63×0.63×1.2 mm), flip angle=15, SENSE=1.8, 80 reference line) 3Dワークステーションを用いて三次元で再構築し、治療創は遅延造影の信号強度により色付けした。遅延造影のない健常心筋部位での信号強度を平均値及び標準偏差として算出し、2SD以上の信号強度を有する部位を遅延造影部位と定義して色付けをした (2SD以上を緑色、3SD-4SDを黄色、4SD以上を赤色)。最後に、肺静脈との位置関係を評価するために遅延造影MRIと造影MRAと半自動で融合させた。肺静脈周囲の2SD以上の遅延造影部位をアブレーションによる治療創と定義した。肺静脈周囲の領域を、天井部、前壁上部、前壁carina、前壁下部、底部、後壁下部、後壁carina、後壁上部の8分割して、各領域の治療創の最大幅 (mm)ならびに間隙 (Gap) の数 (発現割合, %) を算出した。Gapは、4mm以上の遅延造影途絶部位と定義した。心筋障害の程度を評価するためにアブレーション前後のCPK値を測定し比較した。

[結果]

CB群5人、RF群4人は不適切なMRI画質のため除外し、CB群29人、RF群13人で比較した。CB群で有意に発作性心房細動(PAF)が多く、CHADS2スコアが低く、左心耳流速が遅く、左房径が小さく、BNP値も低かった (PAF: 90% vs 38%, P=0.001; CHADS2スコア: 0.7 ± 0.8 vs 1.4 ± 1.0 , P=0.03; 左心耳流速: 50 ± 20 mm/s vs 29 ± 16 mm/s, P=0.002; 左房径: 38 ± 5 mm vs 42 ± 4 mm, P=0.02; BNP値: 76 ± 74 pg/ml vs 117 ± 60 pg/ml, P=0.018)。手技時間はCB群が有意に短かったが、透視時間に差はなかった (手技時間: 171 ± 39 min vs 233 ± 33 min, P<0.001; 透視時間: 53.4 ± 19.3 min vs 58.5 ± 23.0 min, P=0.460)。MRI撮影の時期は両者で差はなかった。

治療創の幅は、CB群で有意に広がった (8.2 ± 2.2 mm vs 5.6 ± 2.0 mm, P=0.001)。各領域では、左肺静脈前壁上部、左肺静脈前壁下部、左肺静脈後壁上部、右肺静脈天井部、右肺静脈前壁上部、右肺静脈後壁下部、右肺静脈後壁carina、右肺静脈後壁上部は有意にCB群が広く、右肺静脈前壁carinaでのみRFの方が幅広であったが有意差は認めなかった (7.0 ± 3.1 mm vs 7.4 ± 3.9 mm, P=0.753)。

Gapに関しては、CB群で左前壁上部、右前壁下部が有意に少なかった (左前壁上部: 7% vs 38%, P=0.021; 右前壁下部: 7% vs 46%, P=0.006)。残りの領域は両者で差はなかった。Gap 30%以上の領域はCB群では、左肺静脈天井部、左肺静脈底部、右肺静脈底部で、高周波群では左肺静脈天井部、左肺静脈前壁上部、左肺静脈前壁下部、左肺静脈底部、右肺静脈後壁上部、右肺静脈底部、右肺静脈前壁下部であった。

両群で術前のCPK値は両者で変わりなかった (130 (86; 167) IU/L vs 118 (89; 157)), P=0.707) が、術翌日はCB群でのみ有意に増加した (329 (257; 409) IU/L P<0.001 vs 123 (110; 151) IU/L p=0.67)。

【議論】

本研究では、RFアブレーションと比較して、CBアブレーション後の治療創は幅が広く、Gapは左肺静脈前壁上部ならびに右肺静脈前壁下部で少なく、心筋傷害は有意に高度であった。

Malcome-LewesらはCB群とRF群で3ヶ月までに肺静脈入口部の心房遅延造影を比較して差はなかったと報告している。遅延造影部位としてblood poolより3SD以上の信号強度を有する部位として定義されている。これは、心房筋の低電位領域と相関するためとされているが、低電位領域の評価を組織とのコンタクトを反映できないカテーテルで評価しており治療創を過大評価している可能性がある。KhurramらもCB群とRF群で肺静脈前庭部の遅延造影信号強度に差を認めなかったとの報告をしている。しかし、サンプルサイズがCB群5人、RF群7人と少ない。我々の研究では治療創の幅はCB群で有意に広がった。Touch upのRFは6人 (21%) で行ったが、右下肺静脈後壁、左下肺静脈後壁が4人、3人 (両方ともが1人) であった。それらの6人を除いたサブ解析でもCB群で幅広の治療創が形成されていた。

CPK値もCB群で有意に増加していた。Casellaらが心筋トロポニンI、CK-MBがCB群の方が他のモダリティと比較して有意に増加していたと報告している。今回の我々の結果と一致するも

ので、CB群では心筋傷害が強く、幅広の治療創形成されている事を反映していると考えられる。

Metzerらは、CBアブレーション後の再発症例を検討したが、主に下肺静脈下部や上肺静脈上部での再伝導を認め、CBと組織のコンタクトが不十分であるためと推測している。Miyazakiらも右下肺静脈に最も再発が多いことを報告しており、我々の結果とも合致する。我々の研究では治療創の幅は広い一方で、左肺静脈天井部、両肺静脈底部にGapが多く、バルーンの形状ならびにコンプライアンスの問題で同部位では心筋組織と十分な圧着が得にくい事が示された。PetersらはRFアブレーションを施行して遅延造影MRIを46±28日で施行した35人の心房細動患者で、左下肺静脈が最も全周性に遅延造影があり (68%)、次に右下肺静脈 (52%)、右上肺静脈 (32%)、左上肺静脈 (31%) の順であったと報告している。ParmerらはRFアブレーション後3ヶ月で遅延造影MRIを施行した心房細動患者70人で左下肺静脈が最も全周性に遅延造影を認めており (52%)、次に左上肺静脈 (36%)、右上肺静脈 (33.8%)、右下肺静脈 (27.9%) と報告している。アブレーション後1年で再発した症例は肺静脈周囲の遅延造影が少なく、特に右下肺静脈は有意に少なかったと報告している。我々の研究でも、RF群では右下肺静脈前後、右肺静脈底部で治療創幅は狭く、Gapも多く認めた。その一方で、CB群は、幅広で連続的な治療創が形成されており、CBアブレーション後の特徴の一つと言える。

【研究の制限】

我々の研究にはいくつかの制限がある。サンプル数が少ない事、アブレーション前に遅延造影MRIを施行しておらず元々存在していた肺静脈周囲の線維化を区別出来ていない事である。肺静脈周囲の治療創を過大評価している可能性がある。さらに、CB群には発作性心房細動が有意に多く含まれており、治療創形成に影響を与えたかもしれない。さらにtouch upのRFアブレーションを29人のCB群のうち6人で施行した。これらの患者では、1,2ポイントの通電で肺静脈-左房間の電気的隔離が完成しているが、CBアブレーション後のGapの数を過小評価している可能性がある。最後に、アブレーションからMRIの撮影までの期間が以前の報告に比べると短く治療創幅を過大評価し、Gapを過小評価している可能性は否定できないが、両群で有意差はなく許容できるものと考えている。

【結論】

CBアブレーション後の治療創は、RFアブレーションよりも幅広くより連続的であるという特徴を示した。CBアブレーションで肺静脈周囲に永続的な治療創を作成するためには、左上肺静脈、両側肺静脈底部への圧着を改善する必要がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2869 号	氏 名	黒瀬 潤
論文題目 Title of Dissertation	The lesion characteristics assessed by LGE-MRI after the cryoballoon ablation and conventional radiofrequency ablation 遅延造影 MRI で評価したクライオバルーンアブレーションと従来の高周波アブレーション後の治療創の特徴		
審査委員 Examiner	主 査 村上卓道 Chief Examiner 副 査 岡田 建次 Vice-examiner 副 査 西村 善博 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景】

薬剤抵抗性的心房細動に対する肺静脈隔離術は確立された治療法である。肺静脈隔離術は肺静脈-左房間を電気的に隔離することで心房細動のトリガーを強力に抑制する。従来は肺静脈周囲を高周波（RF）により point-by-point で焼灼していたが、近年、風船型カテーテル（クライオバルーン（CB））が開発され肺静脈を一括冷却し隔離できるようになり、肺静脈隔離をより簡便に行う事が可能となった。その一方で、RF アブレーションと同様に1年以内に約20%の例で心房細動の再発を認める。CB アブレーション後の治療創の特徴を明らかにできれば、不十分な治療創を減らし心房細動の再発を抑制できると考える。今回、我々は遅延造影MRIを用いてCBアブレーション後の治療創の特徴を明らかにし従来型の高周波アブレーション後と比較検討する事を目的とし本研究を立案した。

【方法】

神戸大学医学部附属病院で肺静脈隔離術を施行後に遅延造影MRIを施行した連続51人（CB群34人、RF群17人）を研究に登録した。アブレーション手技は、RF群は、point-by-point で通電し肺静脈隔離を行った。通電設定は、左房前壁は30W30秒で、後壁は食道損傷を避けるために20W20秒とした。CB群は、バルーンが肺静脈を閉塞している事を造影剤で確認し最大180秒冷却した。隔離されていない場合は、通常のカテーテルでtouch upを行った。両群ともアブレーション後にリング状カテーテルを用いて肺静脈-左心房間の電気的隔離を確認した。アブレーション1-3ヶ月後に1.5T MRIシステムを用いて治療創の視覚化を行った。肺静脈-左房の形態を造影MRAで取得し、引き続いて肺静脈-左房壁に対する遅延造影MRIを心電図同期、呼吸同期下で以下の設定で取得した。（repetition time/ echo time=4.7ms/1.5ms, voxel size 1.43×1.43×2.40 mm（再構築 0.63×0.63×1.2 mm）, flip angle=15, SENSE=1.8, 80 reference line）3Dワークステーションを用いて三次元で再構築し、治療創は遅延造影の信号強度により色付けした。遅延造影のない健常心筋部位での信号強度を平均値及び標準偏差として算出し、2SD以上の信号強度を有する部位を遅延造影部位と定義して色付けをした（2SD以上を緑色、3SD-4SDを黄色、4SD以上を赤色）。最後に、肺静脈との位置関係を評価するために遅延造影MRIと造影MRAと半自動で融合させた。肺静脈周囲の2SD以上の遅延造影部位をアブレーションによる治療創と定義した。肺静脈周囲の領域を、天井部、前壁上部、前壁carina、前壁下部、底部、後壁下部、後壁carina、後壁上部の8分割して、各領域の治療創の最大幅（mm）ならびに間隙（Gap）の数（発現割合、%）を算出した。Gapは、4mm以上の遅延造影途絶部位と定義した。心筋障害の程度を評価するためにアブレーション前後のCPK値を測定し比較した。

【結果】

CB群5人、RF群4人は不適切なMRI画質のため除外し、CB群29人、RF群13人で比較した。CB群で有意に発作性心房細動(PAF)が多く、CHADS2スコアが低く、左心耳流速が遅く、左房径が小さく、BNP値も低かった（PAF: 90% vs 38%, P=0.001;

CHADS2スコア: 0.7 ± 0.8 vs 1.4 ± 1.0, P=0.03; 左心耳流速: 50 ± 20 mm/s vs 29 ± 16 mm/s, P=0.002; 左房径: 38 ± 5mm vs 42 ± 4mm, P=0.02; BNP値: 76 ± 74 pg/ml vs 117 ± 60 pg/ml, P=0.018)。手技時間はCB群が有意に短かったが、透視時間に差はなかった（手技時間: 171 ± 39 min vs 233 ± 33 min, P<0.001; 透視時間: 53.4 ± 19.3 min vs 58.5 ± 23.0 min, P=0.460）。MRI撮影の時期は両者で差はなかった。

治療創の幅は、CB群で有意に広がった（8.2 ± 2.2 mm vs 5.6 ± 2.0 mm, P=0.001）。各領域では、左肺静脈前壁上部、左肺静脈前壁下部、左肺静脈後壁上部、右肺静脈天井部、右肺静脈前壁上部、右肺静脈後壁下部、右肺静脈後壁carina、右肺静脈後壁上部は有意にCB群が広く、右肺静脈前壁carinaでのみRFの方が幅広であったが有意差は認めなかった（7.0 ± 3.1 mm vs 7.4 ± 3.9 mm, P=0.753）。

Gapに関しては、CB群で左前壁上部、右前壁下部が有意に少なかった（左前壁上部: 7% vs 38%, P=0.021; 右前壁下部: 7% vs 46%, P=0.006）。残りの領域は両者で差はなかった。Gap 30%以上の領域はCB群では、左肺静脈天井部、左肺静脈底部、右肺静脈底部で、高周波群では左肺静脈天井部、左肺静脈前壁上部、左肺静脈前壁下部、左肺静脈底部、右肺静脈後壁上部、右肺静脈底部、右肺静脈前壁下部であった。

両群で術前のCPK値は両者で変わらなかった（130（86; 167）IU/L IU/L vs 118（89; 157）, P=0.707）が、術翌日はCB群でのみ有意に増加した（329（257; 409）IU/L P<0.001 vs 123（110; 151）IU/L p=0.67）。

【議論】

本研究では、RFアブレーションと比較して、CBアブレーション後の治療創は幅が広く、Gapは左肺静脈前壁上部ならびに右肺静脈前壁下部で少なく、心筋傷害は有意に高度であった。CPK値もCB群で有意に増加していた。Casellaらが心筋トロポニンI、CK-MBがCB群の方が他のモダリティーと比較して有意に増加していたと報告している。今回の我々の結果と一致するもので、CB群では心筋傷害が強く、幅広の治療創形成されている事を反映していると考えられる。

Metzerらは、CBアブレーション後の再発症例を検討したが、主に下肺静脈下部や上肺静脈上部での再伝導を認め、CBと組織のコンタクトが不十分であるためと推測している。Miyazakiらも右下肺静脈に最も再発が多いことを報告しており、我々の結果とも合致する。我々の研究では治療創の幅は広い一方で、左肺静脈天井部、両肺静脈底部にGapが多く、バルーンの形状ならびにコンプライアンスの問題で同部位では心筋組織と十分な圧着が得にくい事が示された。我々の研究では、RF群では右下肺静脈前後、右肺静脈底部で治療創幅は狭く、Gapも多く認めた。その一方で、CB群は、幅広で連続的な治療創が形成されており、CBアブレーション後の特徴の一つと言える。

【研究の制限】

我々の研究にはいくつかの制限がある。サンプル数が少ない事、アブレーション前に遅延造影MRIを施行していない事。さらに、CB群には発作性心房細動が有意に多く含まれて

おり、治療創形成に影響を与えたかもしれない事。最後に、アブレーションから MRI の撮影までの期間が以前の報告に比べると短く治療創幅を過大評価し、Gap を過小評価している可能性は否定できないが、両群で有意差はなく許容できるものと考えている。

[結論]

CB アブレーション後の治療創は、RF アブレーションよりも幅広くより連続的であるという特徴を示した。CB アブレーションで肺静脈周囲に永続的な治療創を作成するためには、左上肺静脈、両側肺静脈底部への圧着を改善する必要がある。

本研究は、心房細動に対する肺静脈隔離術について、風船型カテーテル（クライオバルーン, CB) 後の治療創の特徴を研究したものであるが、従来ほとんど検討されていなかった焼灼範囲について重要な知見をえたものとして価値ある集積であることを認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。