



Incidence and Characteristics of Coronary Artery Spasms Related to Atrial Fibrillation Ablation Procedures — Large-Scale Multicenter Analysis —

Nakamura, Toshihiro

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8139号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008139>

※ 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

Incidence and Characteristics of Coronary Artery Spasms

Related to Atrial Fibrillation Ablation Procedures

— Large-Scale Multicenter Analysis —

心房細動に対するカテーテルアブレーション周術期に発症する

冠攣縮性狭心症の原因と予防に関する研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学

(指導教員：平田 健一教授)

中村 俊宏

【背景】

人口の高齢化に伴い心房細動を持つ患者数は増加の一途をたどっている。特に動悸や心不全などの有症候性の心房細動に対しては抗不整脈薬よりも心臓内にカテーテルを挿入して行う経皮的カテーテル心筋焼灼術（カテーテルアブレーション）の効果が高い事が様々な研究で示されている。心房細動のカテーテルアブレーション治療において、左心房につながる肺静脈が心房細動の起源、持続の要因となっている事が多く、高周波カテーテルを挿入し肺静脈周囲を通電する事による肺静脈電気的隔離術が標準的治療法となっている。近年、高周波カテーテル以外にもバルーンテクノロジーが応用されるようになり、冷凍凝固バルーンアブレーション（クライオアブレーション）、高周波ホットバルーンアブレーション、そして、内視鏡レーザーバルーンアブレーションによる肺静脈隔離術も行われている。最近ではカテーテルアブレーションによる生命予後の改善効果も報告されており、今後も心房細動に対するカテーテルアブレーションの数は確実に増加すると考えられる。一方で、心タンポナーデ、血栓塞栓症、食道合併症などのカテーテルアブレーション治療に伴う合併症も存在し、それぞの合併症の機序や予防に関して多くの基礎、臨床研究が行われている。冠攣縮性狭心症は、心臓の表面を走行する比較的太い冠動脈が一過性に異常に収縮した状態で起こる心筋虚血と定義され、生命予後は一般によいとされているが、冠動脈の器質的狭窄に冠攣縮を合併した場合や、冠攣縮が不安定化した場合には、急性心筋梗塞や突然死を起こすことも知られている。心房細動のカテーテルアブレーションの数が増加するに伴い、アブレーション周術期に冠攣縮発作が起こる事が症例報告として報告されている。しかしその頻度、発症様式やタイミング、重症度などを大規模な患者数での検討は行われていない。我々の研究の目的は、心房細動アブレーション治療中、治療後 24 時間以内に冠攣縮狭心症が発症した患者の詳細なデータを多施設で収集、解析し、今後アブレーション手技に関連した冠攣縮狭心症の発症予防につなげる事である。

【方法】

本邦における 15 施設において心房細動に対するカテーテルアブレーション治療を施行された 22,232 例を後方的に解析した。本研究において心房細動アブレーション治療に関連した冠攣縮性狭心症発作とは、カテーテルアブレーション治療中、治療後 24 時間以内に 12 誘導心電図で、新規の虚血性変化が記録され、かつこれが硝酸薬投与で速やかに改善が認められた場合と定義した。術中に起こる冠攣縮発作は、冠動脈に空気が混入する空気塞栓との鑑別が重要となるが、本研究においては以下の点に留意し冠動脈の空気塞栓の除外を行った。

1. 冠動脈造影検査を施行した症例では冠動脈に air が無い事。
2. 透視画像で左心房や心室などに air が無い事。
3. 硝酸薬投与で速やかに心電図変化（ST 上昇など）が改善した事。

なお、ST 上昇などの心電図変化があっても硝酸薬投与前に自然に改善した症例は空気塞栓

との鑑別が困難なため本研究からは除外した。

【結果】

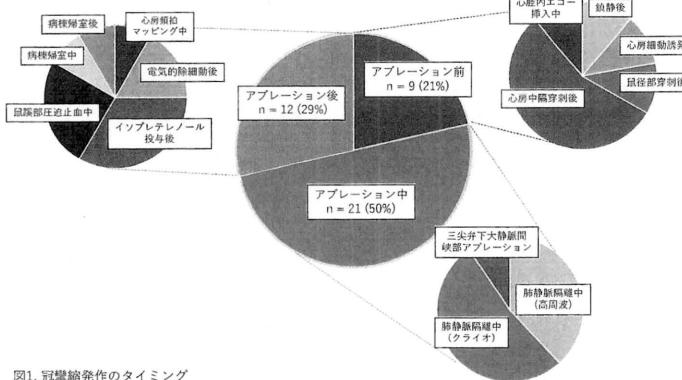


図1. 冠攣縮発作のタイミング

アブレーション中に冠攣縮を発症したのは 42 例/22,232 例 (0.19%) であった。その内、7 例で重症化（心肺停止）を認めた。図 1 は冠攣縮発作が発症したタイミングを示す。42 例中、アブレーション治療中に発症した症例が 21 例（高周波カテーテルによる肺静脈隔離：11 例、クライオバルーンカテーテルによる肺静脈隔離：9 例、三尖弁下大静脈間狭窄部アブレーション：2 例）、アブレーション治療前に生じたものが 9 例（心房中隔穿刺後：5 例、心腔内エコー挿入中：1 例、鎮静後：1 例、心房細動誘発中：1 例、鼠径部穿刺後：1 例）、アブレーション治療後に生じたものが 12 例（イソプロテノール投与後：4 例、鼠径部圧迫止血中：3 例、電気的除細動後：2 例、心房頻拍のマッピング中：1 例、病棟へ帰室中：1 例、病棟帰室後：1 例）であった。

冠攣縮発症時の心電図変化としては、33例/42例で下壁誘導のST上昇を認めた。緊急冠動脈造影検査を施行した37例の内、右冠動脈に閉塞/狭窄を認めた症例が23例、左冠動脈に閉塞/狭窄を認めた症例が9例、狭窄を認めなかった症例が8例存在した。肺静脈隔離中に冠攣縮を生じた症例では、クライオアブレーションを施行した症例は高周波アブレーション、ホットバルーンアブレーション、レーザーバルーンアブレーションを施行した症例に比べて有意に発生率が高かった（クライオ：11例/3,288例[0.34%]、高周波：8例/18,596例[0.04%]、ホット：0例/237例[0%]、レーザー：0例/111例[0%]； $P < 0.001$ ）（図2）。

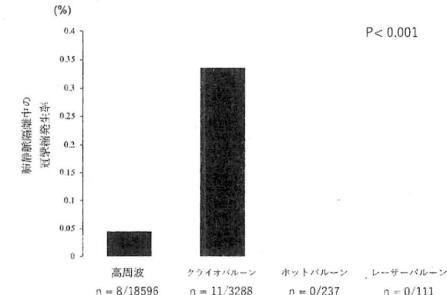


図2. 肺静脈隔離中の冠挙縮発作：Energy Sourceによる比較

また、肺静脈隔離中に冠攣縮発作を発症した症例において、治療中の肺静脈の分布としては、高周波アブレーション、クライオアブレーション両群において左上肺静脈を治療中に発症した症例が最も多かった（高周波：6/8例、クライオ：7/11例）（図3）。重症化（心肺停止）症例については、非重症化症例と比べると、持続性心房細動の割合が有意に高く（重症化症例：85%、非重症化症例：33%; $p = 0.027$ ）、冠動脈造影検査にて閉塞/高度狭窄所見を認める症例が有意に多かった（重症化症例：100%、非重症化症例：35%; $p = 0.027$ ）。

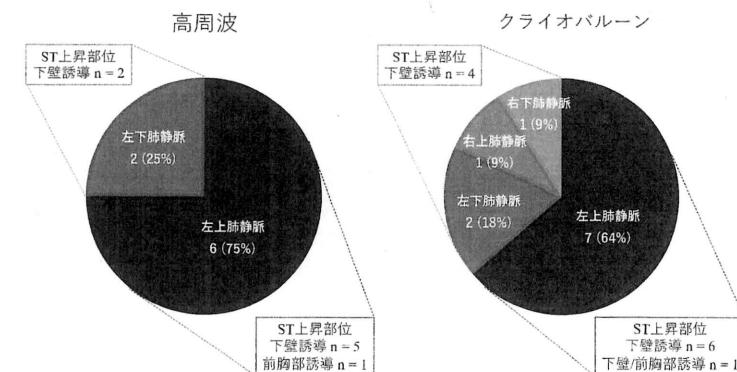


図3. 肺静脈隔離中の冠挾縮発作：肺静脈の分布

【考察】

冠動脈硬化症、薬剤溶出性ステント留置後、喫煙歴といった冠攣縮発作を誘発する危険因子は、以前より報告されている。しかし、本研究においては、冠攣縮を発症した患者群でこのような危険因子を持つ症例は少なかった。したがって、心房細動に対するカテーテルアブレーション周術期に発生する冠攣縮発作は、事前の患者背景からは予測が難しいと推察された。

冠攣縮発作が生じたタイミングとしては、心房中隔穿刺後、肺静脈隔離中、イソプロテロノール投与後、鼠径部圧迫止血中など自律神経系への影響を及ぼす手技の最中が多い傾向にあった。過去の報告ではカテーテルアブレーションにより自律神経の緊張を誘発し得ることや、肺静脈隔離術により肺静脈近傍の自律神経叢を修飾して生じる迷走神経反応は、高周波アブレーションと比べるとクライオアブレーションで多く生じ、左肺静脈を右肺静脈に先行して治療すると、有意に迷走神経反応が生じる事などが示されている。これらを考慮すると、カテーテルアブレーション治療手技による自律神経系への影響が、周術期の冠攣縮発作の発症に最も大きく影響していると推察された。その他の要因として、 α 2-受容体刺激薬(デクスマメトミジン)による血管収縮作用が冠攣縮を誘発するという報告がある。本研究においては、冠攣縮を発症した症例の86%でデクスマメトミジンが使用されていた。

今回の研究結果を踏まえ、冠攣縮の既往のある症例、あるいはクライオアブレーションを施行する症例において、冠動脈拡張薬であるニトログリセリンあるいはニコラニジルの投与が冠攣縮発症予防の一つの選択肢であると考える。また、鎮静剤についてはデクスマメトミジンの使用は避け、プロポフォールを使用することも検討する。さらに、左肺静脈隔離中に冠攣縮発作が起こりやすい事から、持続的な心電図モニタリング、特に下壁誘導のST上昇に留意する必要があると考えられた。

・本研究の制約

本研究は後方的観察研究であるため、各症例の病歴や手技情報の一部が損なわれている可能性がある。また、冠攣縮発症例に対して急性期に冠攣縮誘発試験は行っていない。

冠攣縮発作の発生率には人種差があることが以前より知られており、欧米人と比べて、アジア人の方が冠攣縮発症時に冠動脈多枝病変となる割合が高く、冠攣縮誘発試験における誘発性も高いという報告がある。本研究が示した冠攣縮発作の発症率に関しては人種により異なる可能性がある。

【結論】

心房細動アブレーション周術期における冠攣縮発作の発生率は0.19%と稀であるが、心肺停止など重症化する症例も認めた。冠攣縮発作の発症タイミングとしては左肺静脈通電中や、クライオバルーン使用時の発症が多かったが、薬剤投与や圧迫止血中でも冠攣縮の発症を認めており常に注意が必要と考えられた。発症時には迅速な硝酸薬投与が推奨される。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3097号	氏名	中村俊宏
論文題目 Title of Dissertation	Incidence and Characteristics of Coronary Artery Spasms Related to Atrial Fibrillation Ablation Procedures — Large-Scale Multicenter Analysis —		
	心房細動に対するカテーテルアブレーション周術期に発症する 冠攣縮性狭心症の原因と予防に関する研究		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 副査 Vice-examiner 副査 Vice-examiner	川井 西村 善博 松本 理恭	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

有症候性の心房細動に対しては抗不整脈薬よりも経皮的カテーテル心筋焼灼術（カテーテルアブレーション）の効果が高い。一方で心房細動のカテーテルアブレーションの数が増加するに伴い、アブレーション周術期に冠攣縮発作が起こる事が症例報告として報告されている。しかしその頻度、発症様式やタイミング、重症度などを大規模な患者数での検討は行われていない。

そこで本研究では、本邦における 15 施設において心房細動に対するカテーテルアブレーション治療を施行された 22,232 例を後方的に解析し、アブレーション周術期の冠攣縮発作について検討した。本研究において心房細動アブレーション治療に関連した冠攣縮性狭心症発作とは、カテーテルアブレーション治療中、治療後 24 時間以内に 12 誘導心電図で、新規の虚血性変化が記録され、かつこれが硝酸薬投与で速やかに改善が認められた場合と定義した。

アブレーション中に冠攣縮を発症したのは 42 例/22,232 例 (0.19%) であった。その内、7 例で重症化（心肺停止）を認めた。42 例中、アブレーション治療中に発症した症例が 21 例（高周波カテーテルによる肺静脈隔離：11 例、クライオバルーンカテーテルによる肺静脈隔離：9 例、三尖弁下大静脈間狭窄部アブレーション：2 例）、アブレーション治療前に生じたものが 9 例（心房中隔穿刺後：5 例、心腔内エコー挿入中：1 例、鎮静後：1 例、心房細動誘発中：1 例、鼠径部穿刺後：1 例）、アブレーション治療後に生じたものが 12 例（イソプロテノール投与後：4 例、鼠径部圧迫止血中：3 例、電気的除細動後：2 例、心房頻拍のマッピング中：1 例、病棟へ帰室中：1 例、病棟帰室後：1 例）であった。冠攣縮発症時の心電図変化としては、33 例/42 例で下壁誘導の ST 上昇を認めた。緊急冠動脈造影検査を施行した 37 例の内、右冠動脈に閉塞/狭窄を認めた症例が 23 例、左冠動脈に閉塞/狭窄を認めた症例が 9 例、狭窄を認めなかった症例が 8 例存在した。肺静脈隔離中に冠攣縮を生じた症例では、クライオアブレーションを施行した症例は高周波アブレーション、ホットバルーンアブレーション、レーザーバルーンアブレーションを施行した症例に比べて発生率が高かった。

冠動脈硬化症、薬剤溶出性ステント留置後、喫煙歴といった冠攣縮発作を誘発する危険因子は報告されているが、本研究においてはこのような危険因子を持つ症例は少なく、心房細動に対するカテーテルアブレーション周術期に発生する冠攣縮発作は、患者背景からは予測が難しいと推察された。冠攣縮発作が生じたタイミングとしては、心房中隔穿刺後、肺静脈隔離中、イソプロテノール投与後、鼠径部圧迫止血中など自律神経系への影響を及ぼす手技の最中が多い傾向にあった。α2-受容体刺激薬（デクスメデトミジン）による血管収縮作用が冠攣縮を誘発するという報告があるが、本研究においては、冠攣縮を発症した症例の 86% でデクスメデトミジンが使用されていた。

本研究は、従来ほとんど行われていなかったも心房細動治療を目的とした経皮的カテーテルアブレーション術の周術期における冠攣縮性狭心症発作の発症についての検討を行い、その頻度や臨床指標との関係を解析した始めての報告である。本研究は経皮的カテーテルアブレーション術の周術期における冠攣縮性狭心症発作の発症について、新規かつ重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。