

氏名	横山 靖浩
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 862 号
学位授与年月日	令和 6 年 6 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	上室頻拍・心房細動に対するカテーテルアブレーションの安全性・有効性に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 藤田 英雄 (委員) 教授 相澤 啓 准教授 牧元 久樹

論文内容の要旨

1 研究目的

発作性上室性頻拍は、動悸発作を主訴とした日常診療でよく遭遇する疾患である。中でも房室結節リエントリー性頻拍(atrioventricular nodal reentrant tachycardia; AVNRT)の割合が多く、AVNRT に対するカテーテルアブレーション治療は確立された治療である。一方で高周波アブレーションによる AVNRT に対する遅伝導路 (slow pathway) 焼灼において、一定の頻度で房室ブロックの合併が知られている。房室結節を含めた心臓刺激伝導系組織はある程度の冷却エネルギーに対して可逆性を有することが知られ、その特性を活かした安全性の高い治療法として冷凍クライオアブレーションが開発され、日本において 2016 年より使用可能となった。AVNRT に対する冷凍クライオアブレーションは高周波アブレーションカテーテルに対して有意に房室ブロックの合併症を低減させることが示されており、自治医科大学循環器内科でも早期に導入を行ってきた。本研究では自施設データより冷凍クライオアブレーションを用いた slow pathway 焼灼において有効性及び安全性を考慮した治療成功部位における電位特性の検討を行った (研究 1)。

また現在、本邦における不整脈に対するカテーテルアブレーション治療件数はすでに年間 10 万件を超えている。高齢化社会に伴い増加の一途を辿っている心房細動症例が大半を占めている。心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は有効性が示されているが、心タンポナーデや脳梗塞など致命的な合併症も知られている。一方、高齢者心房細動に対するカテーテルアブレーションにおける併発症のリスクについてよく知られていない。本邦の DPC データベースを用いた心房細動アブレーションの安全性とリスクの層別化について検討した (研究 2)。

2 研究方法

研究 1 では自治医科大学循環器内科にて行われた slow-fast 型 AVNRT に対して行われた冷凍クライオアブレーション症例を対象とし、アブレーション前にクライオアブレーションカテーテル (メドトロニック社製 Freezor Xtra) を用いて Koch の三角周辺を 3 次元マッピングシステム (アボット社 Ensight Precision™) を併用し、治療成功部位の解剖学的位置関係や局所電位指標について検証した。研究 2 では JROAD-DPC データベースを用いて心房細動カテーテルアブレーションを行った患者における同入院期間中に発生した合併症および死亡について評価した。

JROAD-DPC とは、日本循環器学会専門医研修施設・研修関連施設の示す数値情報である JROAD (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Disease) と各施設の循環器医療に関する DPC (Diagnosis Procedure Combination) 情報から構成されている。

3 研究成果

研究 1

45 名の slow-fast 型 AVNRT 症例が本研究の評価対象とした。そのうち 8 名について 3 次元マッピングを用いて心房電位情報を取得し、心房興奮様式と成功部位の関係について検証を行った。洞調律中の右心房の興奮において Koch の三角領域における最遅延部位となる領域が、冷凍クライオアブレーションの成功部位と一致しており slow pathway による心房興奮がさらに遅延した電位が成功指標であると仮説した。76 回すべての焼灼部位において、fast pathway を介した心房興奮である His 束近傍の心房興奮波(A)から、Koch の三角内の焼灼部位における fractionation した心房興奮波 (slow pathway potential: SPP) の終わりまでの時間差を His(A)-SPP 間隔と定義し、成功部位と非成功部位での電位特性を比較した。結果、仮説の通り、治療成功部位において His(A)-SPP 間隔は有意に長かった(86±9 vs 78±10 msec, P<0.0001)。さらに成功部位における His(A)-SPP 間隔のカットオフ値を ROC 曲線より算出し、His(A)-SPP 間隔 82msec より長いことが成功部位における良い局所電位指標となることが示された (感度 0.67、特異度 0.5、AUC 0.739; 95%信頼区間 0.626-0.852; P<0.0001)。また、長期のフォローアップ期間においても房室ブロックの出現は認めなかった。

研究 2

心房細動に対するカテーテルアブレーションを受けた 135,299 名の患者において主要な合併症としては心タンポナーデが 1,620 名 (1.2%)、脳血管イベントが 1,325 名 (1.0%) で認められ、合併症全体としては 4,594 名 (3.4%) であった。また、院内死亡は 53 名 (0.04%) であった。これら総合併症に対するリスク因子として 60 歳未満の患者を対照とし合併症発生について性別、高血圧、糖尿病、心不全、脂質異常症の有無で補正した多変量解析を行ったところ 60 歳以上 65 歳未満で 1.19 (95%信頼区間: 1.07-1.32)、65 歳以上 70 歳未満で 1.29 (95%信頼区間: 1.17-1.42)、70 歳以上 75 歳未満で 1.57 (95%信頼区間: 1.43-1.73)、75 歳以上 80 歳未満で 1.63 (95%信頼区間: 1.46-1.82)、80 歳以上 85 歳未満で 1.90 (95%信頼区間: 1.63-2.21)、85 歳以上で 2.86 (95%信頼区間: 2.12-3.85) と各年齢群があがるにつれてオッズ比の上昇を認めた。死亡に関しても年齢層の上昇において傾向検定での有意差を認めた。

4 考察

本研究では slow-fast 型 AVNRT に対するクライオアブレーションでの slow pathway 修飾において房室ブロックの発生は認めなかった。成功部位における電位特性として、His 束近傍の心房電位から slow pathway の終末電位まで時間 (His(A)-SPP 間隔) が長く、特に 82msec 以上が良い指標となることが示された。また、3 次元マッピングシステムによる high-density mapping の併用は slow pathway アブレーションに有用であることが示された。冷凍クライオアブレーションの最大の特徴として、高周波による焼灼に比して(1)冷凍焼灼では組織に固着するため、より境界明瞭な焼灼巣が形成される点、(2)刺激伝導系はある程度の冷凍焼灼エネルギーによる組織変性

が可逆性である点があげられる。この2点は、冷凍クライオアブレーションの安全性が高い最大の理由と思われる。今回の研究では、Kochの三角内においてslow pathwayを介した心房興奮を3次元マッピングで可視化できたこと、かつ心房興奮最遅延部位と成功部位が一致することを示した。またこれまで示されていなかった冷凍クライオアブレーションによるKochの三角内のslow pathwayアブレーションにおける成功電位指標を検証することができ、有効性、安全性の高い指標となり得ると考えられた。またJROAD-DPCデータベースを用いた心房細動カテーテルアブレーションに対する安全性の検討では、総合併症の頻度は3.4%で多変量解析におけるオッズ比は60歳未満を対照に年齢群が上昇するにつれて高くなっていた。加齢に伴い併存疾患が増えるだけでなく、心筋の柔軟性の低下や心臓自体が脆弱になるといった心筋の構造変化によるものが今回の結果に影響を与えた可能性がある。世界的にも高齢化が進む中、とりわけ先進国の中でも高齢化社会を迎えた日本における高齢者への心房細動アブレーションに関する安全性データは関心事項であり今回のデータは心房細動カテーテルアブレーションにおけるリスクの層別化および適応決定にも有用である。

5 結論

Slow fast型AVNRTアブレーションにおける安全性と3次元マッピングシステムの有用性を示した。また冷凍クライオアブレーションでの成功治療部位の電位特性としてHis(A)-SPP間隔が長く、特に82msec以上は良い指標となり今後の有効な治療部位の選択に寄与する。心房細動へのカテーテルアブレーションに対する安全性に関する検討では年齢に応じて合併症発生が上昇することが示された。これらの研究結果が今後、より安全なアブレーション治療へ寄与することが期待される。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は「上室頻拍・心房細動に対するカテーテルアブレーションの安全性・有効性に関する研究」と題し、不整脈に対してカテーテルを介して治療標的となる心筋組織へエネルギーを加え変性・壊死させる治療法であるカテーテルアブレーション、特に凍結により有効性・安全性を高めたクライオアブレーションも含めて、治療の有効性・安全性を高める要因についての自施設の臨床データ(研究1)および全国の専門施設からの集積データJROAD-DPCを用い(研究2)後向きに検討を行った二部構成の論文である。

研究1においては2017年4月から2021年12月までに自治医科大学循環器内科にてクライオアブレーション治療を行ったslow-fast型AVNRT患者連続66例が対象である。局所電位を測定して検討した結果、成功部位のAV比は小さく、His(A)-SPP間隔は長かったことを見出し、治療成功と関連する要因として中隔のKochの三角内でfragmentedな低電位を伴うslow pathway電位が至適指標であり、His(A)-SPP間隔が長いことが良好な長期予後良好に関連することが示された。

研究2においては、DPCを用いた全国規模のデータベースであるJROAD-DPCを用い、2012

年 4 月から 2018 年 3 月までの日本循環器学会認定 1,058 施設から得られた 6,632,484 レコードを対象とした後向き分析である。心房中隔穿刺を伴うカテーテルアブレーション手技を行った 135,229 名の患者が本研究対象に抽出され、平均年齢は 64.8 歳、28.8%が女性であった。年齢が高いほど女性の割合が高く ($P<0.001$)、BMI が低く ($P<0.001$)、併存疾患（高血圧、糖尿病、心不全、虚血性疾患、脳卒中または一過性脳虚血発作）の割合やこれに応じた CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASc スコアが高い ($P<0.001$) ことが示された。また、NYHA 心機能分類でみた心不全の重症度も年齢群が高いほど重症度が高い傾向を認めた。

性別、高血圧、糖尿病、心不全、高脂血症の既往で調整した多変量解析では年齢の上昇は独立して有意に総合併症の増加に関連することが示された。研究 1、2 を統合した結果、カテーテルアブレーション治療の適応となる 2 つの主な頻拍においてアブレーションに伴う重大合併症についての詳細な検証がなされ、アブレーション治療のさらなる安全性へ寄与する結論を得た。

本論文は、カテーテルアブレーションという治療手段について 2 疾患を通じて有効性と安全性に寄与する因子を詳細に解析した臨床研究という点で新規性を評価した。

初版においては、研究 1、研究 2 が並列の形で示され、論文全体の「仮説」とその根拠、「検証・考察」、「結論」の不明確な点、および細部の不適切表現についての指摘を行い 2 回の改訂を行った。最終版では審査委員の問いにすべて答え、全体の構成が明瞭化されたことから、審査委員会では全員一致で本学学位論文として合格判定を行った。

試問の結果の要旨

カテーテルアブレーション治療の有効性・安全性を高める要因についての自施設の臨床データ (研究 1) および全国の専門施設からの集積データ JROAD-DPC を用い (研究 2)、後向きに検討を行った。

研究 1 においては 2017 年 4 月から 2021 年 12 月までに自治医科大学循環器内科にてクライオアブレーション治療を行った slow-fast 型 AVNRT 患者連続 66 例が対象である。局所電位を測定して検討した結果、成功部位の AV 比は小さく、His(A)-SPP 間隔は長かったことを見出し、治療成功と関連する要因として中隔の Koch の三角内で fragmented な低電位を伴う slow pathway 電位が至適指標であり、His(A)-SPP 間隔が長いことが良好な長期予後良好に関連することを示した。

研究 2 においては、全国規模のデータベースである JROAD-DPC を用い、2012 年 4 月から 2018 年 3 月までの日本循環器学会認定 1,058 施設から得られた 6,632,484 レコードを対象とした後向き分析である。心房中隔穿刺を伴うカテーテルアブレーション手技を行った 135,229 名の患者が本研究対象に抽出され、平均年齢は 64.8 歳、28.8%が女性であった。年齢が高いほど女性の割合が高く ($P<0.001$)、BMI が低く ($P<0.001$)、併存疾患（高血圧、糖尿病、心不全、虚血性疾患、脳卒中または一過性脳虚血発作）の割合やこれに応じた CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASc スコアが高い ($P<0.001$) ことを示した。また、NYHA 心機能分類でみた心不全の重症度も年齢群が高いほど重症度が高い傾向を認めた。

性別、高血圧、糖尿病、心不全、高脂血症の既往で調整した多変量解析では年齢の上昇は独立

して有意に総合併症の増加に関連することを示した。研究 1、2 を統合した結果、カテーテルアブレーション治療の適応となる 2 つの主な頻拍においてアブレーションに伴う重大合併症についての詳細な検証がなされ、アブレーション治療のさらなる安全性へ寄与する結論を得た。

本論文は、カテーテルアブレーションという治療手段について頻拍 2 疾患を通じて有効性と安全性に寄与する因子を詳細に解析した臨床研究という点で新規性があり、これを評価した。

審査委員の質疑の具体的内容として

1. 初版では上室性頻拍、心房細動に対するそれぞれの研究 1, 2 を並列したような形になっており、論文全体の統一性が乏しいがいかがか。
2. 「はじめに」の中で本研究における仮説もしくは **clinical question** の設定があいまいであるがいかがか。
3. 全体仮説に対する検証結果と結論が明確に記載されていないがいかがか。
4. アブレーションの合併症の危険因子として高齢はある程度解明されているが、本論文で層別化した定量的なリスク評価を新規に呈示したことについて明確性が乏しいがいかがか。

以上の質問に対して申請者は

1. 2. 3. に対し、カテーテルアブレーションが頻拍疾患に対する治療手段としての有効性安全性を検証する構成に改訂し、「クライオアブレーション技術と 3 次元マッピング技術の組み合わせが、AVNRT アブレーション治療の有効性、安全性を向上させる可能性があり、心房細動アブレーションは高齢化に伴い各年齢群の上昇とともに合併症が増加する」という仮説を検証する形とし、研究①、研究②をそれぞれ方法、結果、考察を詳述した上で、上室性頻拍に対しては 3 次元マッピングシステムを用いて心房の最遅延部位を治療ターゲットとすることでより有効・安全な治療が得られ、心房細動に対しては、高齢者において年齢依存性に安全性が低下するという結果を示し、カテーテルアブレーションの有効性と安全性に対しての新たなエビデンスを呈示する論文となった。
- 最終版に対し、審査委員会では全員一致で合格判定を行った。