

学位論文 (博士)

An impact of superior vena cava isolation
in non-paroxysmal atrial fibrillation patients
with low voltage areas

(左房低電位領域を伴う非発作性心房細動に対する
上大静脈隔離術の影響)

氏名 小室 拓也

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 器官病態内科学講座

令和3年6月

目 次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	5
3. 目的	6
4. 方法	7
(1) 対象	7
(2) 方法	8
(3) 解析	13
5. 結果	14
6. 考察	22
7. 結語	27
8. 謝辞	27
9. 参考文献	28

1. 要旨

【目的】 上大静脈(SVC)は肺静脈以外の重要な心房細動(AF)起源として知られている。しかしながら，非発作性 AF (non-PAF) における不整脈源性上大静脈(ArSVC)と左房低電位領域(LVAs)との関連，および non-PAF に対する上大静脈隔離術(SVCI)の有効性は明らかではない。本研究では non-PAF において ArSVC と LVAs の関連を明らかにし，LVAs を伴う non-PAF に対する SVCI の有効性を検証することを目的とした。

【方法】 Non-PAF に対して初回治療として肺静脈隔離術(PVI)のみを施行した PVI 群 51 例と，PVI と SVCI を施行した PVI+SVCI 群 102 例を対象とした。ArSVC は SVC からの AF 誘発性期外刺激もしくは AF 中の SVC 内の高頻度興奮と定義した。また，洞調律中の左房心内双極電位波高 $<0.5\text{mV}$ を LVAs とし，左房表面積に対する低電位領域の面積比を求め，LVAs $\geq 5\%$ を LVAs 群とした。術後 18 か月における LVAs の有無による洞調律維持率を PVI 群，PVI+SVCI 群で検討した。

【結果】 ArSVC は 51/153 例 (33.3%) で認められ，PVI 群と PVI+SVCI 群の間で有意差を認めなかった (27.5% vs 36.3%, $P=0.275$)。また，LVAs は 107/153 例 (69.9%) で認められ，両群間で有意差を認めなかった (64.7% vs 72.5%, $P=0.353$)。多変量解析による LVAs の予測因子は，女性 (オッズ比[OR]; 4.023, 95%CI; 1.049-15.425, $P=0.042$)，推定肺動脈収縮期圧 (OR;1.122, 95%CI;1.194-1.243, $P=0.028$)，およ

び ArSVC (OR;3.134, 95%CI;1.194-8.228, P=0.020) であった。術後 18 か月における LVAs の有無による初回および最終治療後での洞調律維持率は、PVI 群では LVAs を有する群の洞調律維持率は有意に低下していたが (初回治療後 : 27% vs 61%, log-rank, P=0.018, 最終治療後 : 49% vs 78%, log-rank, P=0.046) , PVI+SVCI 群では有意差を認めなかった (初回治療後 : 50% vs 61%, log-rank, P=0.386, 最終治療後 : 73% vs 79%, log-rank, P=0.530) .

【結論】 非発作性 AF において、左房 LVAs は不整脈源性 SVC と関連していた。肺静脈および上大静脈の完全隔離はリモデリングの進行した非発作性心房細動に対する重要な治療戦略である可能性が示唆された。

2. 研究の背景

カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術 (Pulmonary vein isolation; PVI) は心房細動 (Atrial fibrillation ; AF) に対する基本的な治療戦略である¹⁾。しかしながら、非発作性 AF (non-paroxysmal AF; non-PAF) に対しては PVI 単独での治療成績は満足できるものではなく、治療成績向上のために不整脈基質に対する手技も含め様々なアブレーション治療戦略が考案されてきた。持続性 AF に対して PVI に加え、左房 (left atrium; LA) 線状焼灼術や AF 中に観察される complex fractionated atrial electrograms (CFAE) と呼ばれる異常心房電位などの不整脈基質に対する経験的な焼灼が施行されてきたが、PVI 単独と比較した場合の治療効果の改善は未だ証明されておらず、検討の余地がある²⁾。

左房内の不整脈基質となりうる心内膜電位の低下や伝導速度の低下といった現象は AF の進行と並行して発現し³⁾、そのような変化を来した左房内の領域は低電位領域 (low voltage areas; LVAs) と呼ばれ、PVI 後の強力な AF 再発因子および不整脈基質アブレーションの標的として有効であると報告されている⁴⁻⁶⁾。しかしながら、LVAs アブレーションに対するランダム化比較試験の結果、LVAs アブレーションは従来の不整脈基質アブレーションに対して優位性を示すことができなかった⁷⁾。そのため、不整脈基質を有する難治性 non-PAF に対するアブレーション

ョン治療成績向上のため、PVIの効果を補う新たな戦略が求められている。

これまでのLVAsに対する研究において、LVAsが形成される予測因子は高齢、女性、左房拡大、持続性AFだけではなく、洞機能不全も伴うことが報告されており、不整脈基質となり得る心房筋の障害は洞結節を含む右房（right atrium; RA）にも及んでいることが推察される⁸⁾。また、RAに接続する上大静脈（superior vena cava; SVC）はAF起源となる期外収縮の主要な発生部位の一つであり、カテーテルアブレーションによる上大静脈隔離術（superior vena cava isolation; SVCI）が施行される場合がある⁹⁾。しかしながら、心内膜に対するカテーテルの接触性を確認しながら焼灼が可能であるコンタクトフォース（contact force; CF）カテーテルを用いずにSVCIを施行した場合、初回治療後の洞調律維持に対する効果は限定的であり、特にnon-PAFに対する有効性は示されていない¹⁰⁾⁻¹³⁾。さらに、CFカテーテルを用いていない時代のPVIおよびSVCIの隔離耐久性は必ずしも高くないと報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。現在はCFカテーテルが広く用いられているため、より確実な焼灼が可能となり、PVIおよびSVCIの隔離耐久性は向上していると推測される。

3. 目的

我々は CF カテーテルを使用し、PV と SVC を確実に隔離する厳密な胸部静脈隔離戦略が non-PAF に対するアブレーション成績を決定すると仮定した。そこで本研究は、①左房 LVAs と不整脈源性 SVC

(Arrhythmogenic SVC; ArSVC) の関連を明らかにすること、②PV および SVC を確実に隔離する厳密な胸部静脈隔離戦略は LVAs の存在に関わらず治療成績を向上させるという仮説を検証することを目的とした。

4. 方法

4. 1 対象

この研究は、山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会によって承認され、「ヘルシンキ宣言」と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、対象となったすべての患者がインフォームドコンセントを受け施行した。本研究は、non-PAF に対してカテーテルアブレーションを施行した連続 153 例を後ろ向きに登録した。LVAs の有無および ArSVC の有無に関わらず、前半の 51 例は PVI のみが施行され (PVI 群)、後半の 102 例は PVI に加え SVCI が施行された (PVI+SVCI 群)。術後の観察期間は 18 か月とした。除外基準は、①20 歳未満の症例、②心臓、肺および食道に対する外科手術既往例、③悪性腫瘍に対する胸部への放射線治療もしくは化学療法既往例、④AF に対するカテーテルアブレーション既往例とした。

4. 2 心臓電気生理学的検査

カテーテルアブレーション術中に使用する左房の三次元構築像を得るため、術前に造影心臓コンピュータ断層診断 (Computed Tomography; CT) を施行した。心内電極カテーテルは以下のように配置した。右鎖骨下静脈から 1 本の 6 フレンチ (French; Fr) 20 極の多極カテーテル (BeeAT; Japan Lifeline, Tokyo, Japan) を SVC および右房を通過させ冠静脈洞 (coronary sinus; CS) に挿入し、術中を通して近位側の電極にて SVC の電位を記録した。左大腿静脈から 8 Fr の SoundStar ultrasound catheter[®] (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) を挿入し、右房内に留置して心房中隔の観察、および 3 次元マッピングシステム CARTO[®] 3 システム (Biosense Webster) に搭載されている CARTO sound モジュールを使用して左房の 3 次元像を構築した。超音波像は超音波診断装置 Acuson X300PE (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) にて観察した。右大腿静脈から 8.5Fr のロングシース (SL1; St Jude Medical, Minneapolis, MN, USA) を 2 本挿入し、心房中隔穿刺法にて左房内に到達させた。それぞれの PV 入口部を認識するために、PV の選択的造影および 3.5mm チップの還流型 CF カテーテル (Navistar Thermocool SmartTouch[®]; Biosense Webster) により PV 入口部にタグ付けを行った。アブレーション中は、リング状カテーテ

ルである 20 極の Lasso カテーテル (Biosense Webster) を通電側の upper 肺静脈もしくは共通管を呈する肺静脈では上方の分枝に留置し、電位を記録した。

4. 3 左房電位波高マッピング

左房の電位波高マッピングは、PVI 施行前に体外式除細動もしくは BeeAT および SHOCK AT (Japan Lifeline, Tokyo, Japan) による心内除細動にて洞調律に復帰させ、10 分間の待機時間後に施行した。PVI 前に AF の停止が得られなかった場合は、AF が持続した状態で PVI を施行し、右肺静脈もしくは両側肺静脈の隔離後に改めて除細動を施行し、AF を停止させたのちに電位波高マッピングを施行した。左房の心内膜電位は 20 極の PENTARAY®カテーテル (Biosense Webster) にて記録し、その電位情報を CARTO®3 システム内の CT 統合システム

(CARTOMERGE; Biosense Webster) を用いて、術前の造影 CT から作成した左房の三次元構築像に電位を投影して表示させた。電位記録時の帯域周波数フィルターは 30~500Hz に設定し、左房全体で 500 ポイントから 1000 ポイントの心内双極電位を慎重に記録した。先行研究を参考に、得られた心内双極電位の peak-to-peak の波高値を計測し、0.5mV 未満の波高値が集中する領域を LVAs とした。左房表面積に対する LVAs が占める割合を計算し、LVAs \geq 5%を LVAs 群と定義した³⁾⁻⁷⁾。

心内電位を記録する際、心内膜面と電極カテーテルの接触性は記録された電位の正確性を担保するうえで非常に重要であり、接触性が保たれていない場合は、偽性低電位として記録される場合がある。 CARTO® 3 システムは記録した電位と心内膜面の距離を自動で認識しているが、カテーテルと心内膜表面の接触性低下による偽性 LVAs を除外するために、左房内での PENTARAY®カテーテルの操作上、カテーテルが心内膜表面に接近できない領域は、CF カテーテルを用いて改めて接触性を確認し電位を記録した。

4. 4 初回アブレーション治療手順

すべての患者に対して 3D マッピングシステムと灌流型 CF カテーテルを用いて左右 PV を円周状に隔離した。 PV 入口部の後壁、下壁および天蓋部は CF を 10g 以上に保ち、高周波エネルギー出力は 20～30W、最大温度 43℃に設定し、還流速度は 17ml/min、1 回の焼灼は 30 秒間で施行し、連続円周状焼灼巣を形成した。 PV の前壁側は最大出力を 30～35W、還流速度 17～30mL/min に設定し焼灼した。 PVI 後、60 分の経過後、Lasso カテーテルによってすべての PV 電位が消失または PV 内に左房電位と乖離した電位が記録された場合を PVI のエンドポイントとした。

全症例中、102 例に対しては初回治療時に PVI に加え SVCI を施行し

た。PVI 後、PV の再伝導がないことを確認後、マッピングカテーテルおよびアブレーションカテーテルを右房へ引き抜いた。3D マッピングシステムを使用して右房の形状を構築し、SVC 造影をもとに SVC-RA 接合部にタグ付けを行った。Lasso カテーテルを RA-SVC 接合部の直上に配置し、SVC 電位を記録した。CF を 10g 以上に保ち、RA-SVC 接合部における SVC 電位の再早期部位に対して焼灼を施行した。SVC の後側壁領域は右横隔神経に近接するため、高周波通電による横隔神経障害を防ぐため通電前に高出力(10mA)ペーシングを行い、横隔神経補足の有無を確認した。高周波エネルギー出力は 20~25W、最大温度 43°C、還流速度は 17ml/min に設定し、一回の焼灼は 20 秒間とした。SVC の側壁領域は横隔神経障害を防ぐために中隔側に比べ低エネルギー(20W)、低 CF(10~15g)で通電を施行した。SVCI のエンドポイントは SVC 電位の消失もしくは RA 電位と乖離した SVC 電位が記録された場合とした。すべての症例において LVAs、左房線状焼灼、CFAE および非肺静脈トリガーに対する修飾は施行しなかった。心房粗動 (atrial flutter; AFL) の既往歴を有する症例に対してのみ下大静脈—三尖弁輪峡部に対してのアブレーションを施行した。

4. 5 上大静脈の不整脈源性特定

術中を通して SVC に電極カテーテルを留置し， SVC の不整脈源性を詳細に観察した． 初回治療時および再治療時ともに， PVI 施行後， Lasso カテーテルを SVC に留置し， イソプロテレノールを 1-10 μ g/min で静注しながら SVC の不整脈源性を観察した． また， イソプロテレノールの静注下にアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate; ATP）20mg を急速静注し誘発を行った． ArSVC は， AF 誘発の有無を問わず SVC からの異常発火を認めた場合， および AF の持続に關与する SVC の高頻度興奮と定義した（図 1）．

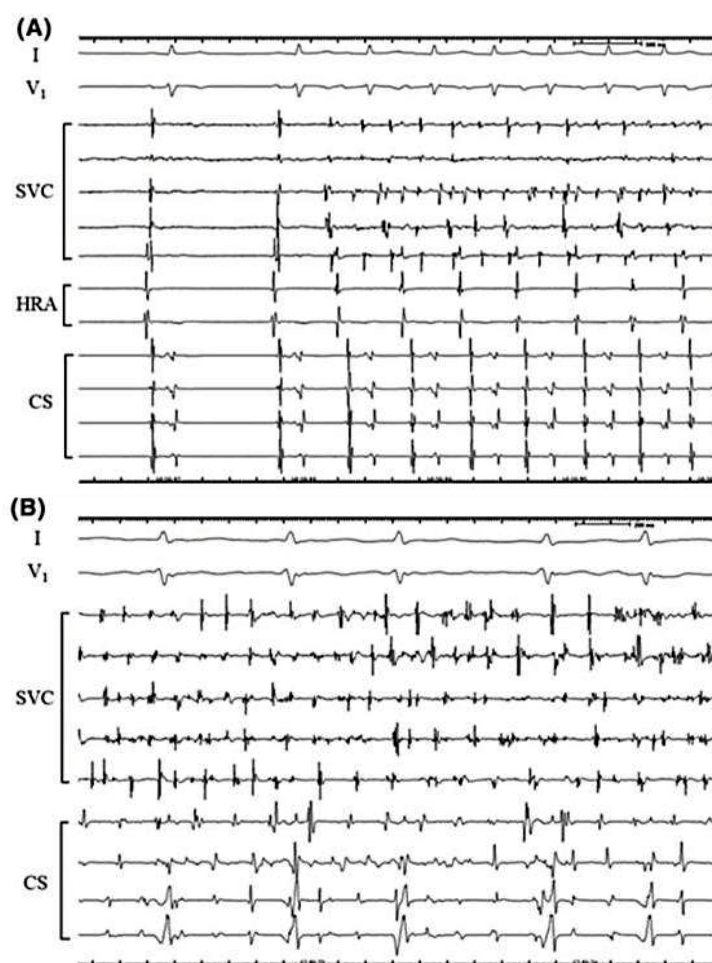


図 1. Lasso カテーテルを SVC に留置して記録した不整脈源性 SVC 電位

A) 心内除細動後に記録された SVC からの AF 発生時の電位． SVC 電位が洞調律中の RA 電位に続いて記録されている． B) 手技開始時， AF 中に CS に比べ SVC 内で非常に周期長の短い活動電位が記録されている．

4. 6 再アブレーション治療手順

再治療は AF や心房頻拍および AFL を含む 30 秒以上持続する心房性頻脈性不整脈 (atrial tachyarrhythmias; ATs) が認められた場合に施行した。再治療時は、まず除細動を施行し、洞調律下で PV の再伝導の有無を確認した。PV の再伝導を認めた場合はその再伝導部位を焼灼し、再隔離した。PVI+SVCI 群においては、PVI の確認、再隔離後、SVC の再伝導も確認し、再伝導を認めた場合はその部位を焼灼し再隔離した。

4. 7 アブレーション後の臨床経過観察

アブレーション後、すべての症例において抗不整脈薬の内服を中止して経過観察を行った。治療後 3 日間は連続的に心電図をモニタリングした。退院後、1 か月、3 か月、6 か月、12 か月および 18 か月の時点で心電図およびホルター心電図を施行した。患者から不整脈再発によると思われる症状の訴えがあった場合はその都度診察を行い、イベントを確認した。再発の定義は、30 秒以上持続するすべての ATs が記録された場合とし、3 か月のブランキング期間を設け治療成績を評価した。再治療の必要性は担当医が臨床的に判断した。

4. 8 統計学的解析

質的変数は絶対値と割合で表示し，連続変数は平均±標準偏差もしくは中央値（第1四分位数—第3四分位数）で表示した．群間比較は，質的変数はフィッシャーの直接確率検定を用い，連続変数は対応のないt検定もしくはウィルコクソン順位和検定を用いた．LVAsの予測因子は，単変量回帰分析にて統計学的有意性（ $P<0.05$ ）を認めた変数を用いて多重ロジスティック回帰分析にて求めた．イベント回避率は，ログランク検定を使用した Kaplan-Meier 分析によって推定した．すべての統計解析において $P<0.05$ を統計学的に有意であると判断した．

5. 結果

5. 1 患者背景，ArSVC および左房電位波高マッピング

2014年4月から2018年3月までに non-PAF に対して PVI 単独（51例）もしくは PVI+SVCI（102例）を施行した連続153例を解析対象とした．治療前の患者背景を表1に示した．ArSVCはPVI群で14/51例（27.5%），PVI+SVCI群は37/102例（36.3%）で認められ，両群間のArSVC頻度に有意差は認めなかった（ $P=0.275$ ）．また，LVAsはPVI群で33/51例（64.7%），PVI+SVCI群で74/102例（72.5%）に認められ，両群間に有意差は認めなかった（ $P=0.353$ ）．PVI単独群とPVI+SVCI群において，治療前患者背景に有意差は認めなかった．

	All	PVI alone	PVI + SVCI	p value
	(n=153)	(n=51)	(n=102)	
Age, year	64.5±9.8	62.7±9.4	65.3±9.8	0.113
Male, n (%)	119 (77.8)	40 (78.4)	79 (77.5)	>0.999
Body Mass Index	24.4±3.4	24.5±3.4	24.4±3.4	0.924
AF history, month (IQR)	8 (4-23)	8 (4-24)	8 (4-17)	0.375
Heart failure, n (%)	40 (26.1)	9 (17.6)	31(30.4)	0.119
Hypertension, n (%)	88 (57.5)	26 (51.0)	62 (60.8)	0.299
Diabetes mellitus, n (%)	31 (20.3)	10 (19.6)	21 (20.6)	>0.999
Stroke, n(%)	10 (6.5)	4 (7.8)	6 (5.9)	0.732
CHA ₂ DS ₂ - VASc score	2.2±1.5	2.0±1.7	2.4±1.4	0.144
Structural heart disease	30 (19.6)	12 (23.5)	18 (17.6)	0.395
Valvular heart disease	8 (5.2)	1 (2.0)	7 (6.9)	0.270
Ischemic heart disease	12 (7.8)	6 (11.8)	6 (5.9)	0.216
Cardiomyopathy	8 (5.2)	5 (9.8)	3 (2.9)	0.118
Congenital heart disease	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.0)	0.553
Echocardiographic findings				
LVEF, %	61.1±11.4	60.9±11.3	61.2±11.5	0.881
LAD, mm	45.0±7.5	45.2±6.3	44.8±8.0	0.784
LAVI, ml/m ²	51.4±16.2	49.2±15.8	52.5±16.4	0.239
E, cm/s	80.8±20.3	82.2±14.9	80.1±22.5	0.550
E wave DcT, ms	187.1±42.7	180.3±35.6	190.5±45.6	0.166
e', cm/s	9.0±2.2	9.0±2.4	9.0±2.2	0.996
E/e'	9.7±4.2	10.0±4.3	9.5±4.1	0.479
RV-RA PG, mmHg	21.7±4.6	21.4±4.8	21.8±4.5	0.583
estimated PAPs, mmHg	27.0±4.5	26.8±4.8	27.1±4.4	0.726
SVC sleeve length (mm)	34.5±7.2	33.9±5.8	34.7±7.9	0.525
Arrhythmogenic SVC, n (%)	51 (33.3)	14 (27.5)	37 (36.3)	0.275
LVAs ≥ 5%, n (%)	107 (69.9)	33 (64.7)	74 (72.5)	0.353

DcT, deceleration time; IQR, interquartile range; LAD, left atrial dimension; LAVI, left atrial volume index; LVAs, low voltage areas; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; PG, pressure gradient; PVI, pulmonary vein isolation; RA, right atrium; RV, right ventricle; SVCI, superior vena cava isolation

表 1 . PVI 群と PVI+SVCI 群の患者背景比較

ArSVC は、初回治療、2回目および3回目の治療時にそれぞれ 42/153 例(27.5%), 13/68 例(19.1%), 1/8 例(12.5%)で確認された。すべてのセッションを通して、SVC 異常発火は 21 例(13.7%), SVC 高頻度興奮電位は 38 例(24.8%)で観察され、その両方が観察されたのは 8 例(5.2%)であった。PVI 群と PVI+SVCI 群において、各セッションにおける全 ArSVC, SVC 異常発火, および SVC 高頻度興奮電位の総数に有意差は認めなかった (図 2)。

		Total (n=153)	PVI group (n=51)	PVI+SVCI group (n=102)
1st session	Arrhythmogenic SVC	42 (27.5%)	10 (19.6%)	32 (31.4%)
	• SVC firing	15 (9.8%)	3 (9.8%)	12 (11.8%)
	• Rapid SVC activity	34 (22.2%)	8 (15.7%)	26 (25.5%)
		Total (n=68)	PVI group (n=27)	PVI+SVCI group (n=41)
2nd session	Arrhythmogenic SVC	13 (8.5%)	3 (5.9%)	10 (9.8%)
	• SVC firing	6 (3.9%)	2 (3.9%)	4 (3.9%)
	• Rapid SVC activity	8 (5.2%)	1 (2.0%)	7 (6.9%)
		Total (n=8)	PVI group (n=3)	PVI+SVCI group (n=5)
3rd session	Arrhythmogenic SVC	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
	• SVC firing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	• Rapid SVC activity	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)

図 2. 各セッションによる不整脈源性 SVC の発生率

PVI, pulmonary vein isolation; SVC, superior vena cava; SVCI, superior vena cava isolation

LA 電位波高マッピングは洞調律中に施行し，LA 心内膜電位は PVI 群で 717 ± 328 ポイント，PVI+SVCI 群 741 ± 357 ポイントを記録した．PVI 群における LA 全体の LVAs 面積は中央値 8.4cm^2 (IQR; $1.3\text{-}19.3 \text{cm}^2$) であり，LA 表面積に対し中央値 11.6% (IQR; $2.1\text{-}26.6\%$) を占め，LVAs $\geq 5\%$ は 33/51 例 (64.7%) に存在した．一方，PVI+SVCI 群では，LVAs 面積は中央値 9.5cm^2 (IQR; $3.3\text{-}19.4 \text{cm}^2$) ，LA 表面積に対し中央値 13.3% (IQR; $4.5\text{-}25.0\%$) を占め，LVAs $\geq 5\%$ は 74/102 例 (72.5%) に存在した．左房の各領域における LVAs の分布とその面積比は両群間で類似していた (図 3) ．

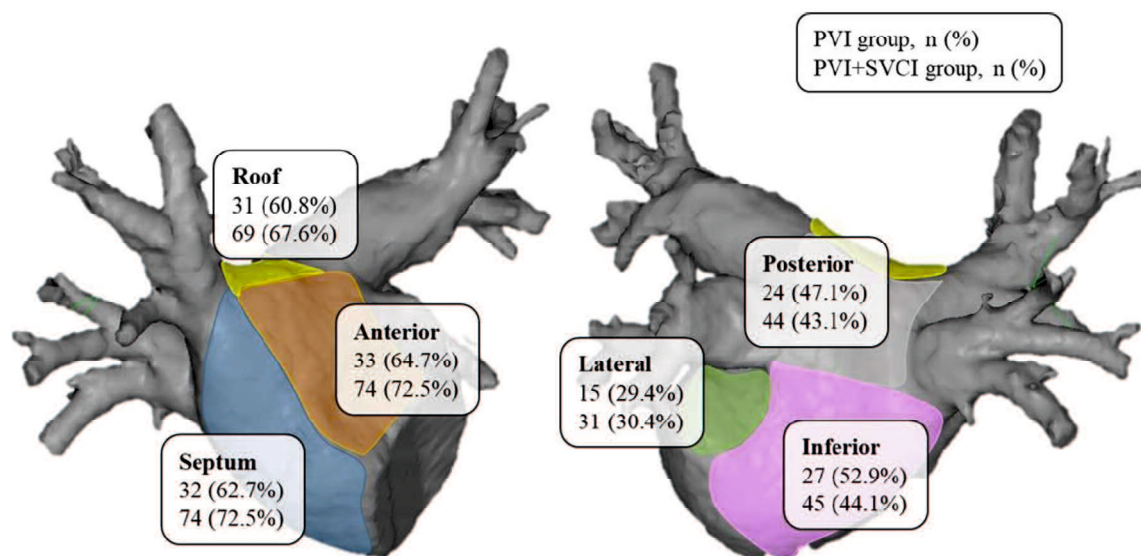


図 3. 左房における LVAs の分布. 上段 : PVI 群, 下段 : PVI+SVCI 群
PVI, pulmonary vein isolation; SVCI, superior vena cava isolation

5. 2 LVAs の予測因子

LVAs の有無による患者背景の比較を表 2 に示す．LVAs 群は，非 LVAs 群と比較し，高齢 (66.0 ± 9.2 歳 vs 60.9 ± 10.2 歳, $P=0.003$) ，女

性比率が高値（27.1% vs 10.9%, P= 0.033）, CHA₂DS₂-VASc スコア高値（2.5±1.5 vs 1.7±1.3, P=0.003）, E/e'高値（10.2±4.6 vs 8.5±2.8, P=0.021）, 右室（RV）-RA 圧較差高値（22.8±4.1mmHg vs 19.2±4.5mmHg, P<0.001）, 推定収縮期肺動脈圧（systolic pulmonary artery pressure; PAPs）高値（27.9±4.1mmHg vs 24.8±4.7mmHg, P<0.001）, および高頻度 ArSVC（41.1%vs 15.2%, P =0.002）が認められた。

	Pts. without LVAs (n=46)	Pts. with LVAs (n=107)	p value
Age, year	60.9±10.2	66.0±9.2	0.003
Female, n (%)	5 (10.9)	29 (27.1)	0.033
Body Mass Index	24.4±3.4	24.4±3.4	0.922
AF history, month (IQR)	10 (6-26)	7 (3-17)	0.980
Heart failure, n (%)	11 (23.9)	29 (27.1)	0.841
Hypertension, n (%)	23 (50.0)	65 (60.7)	0.285
Diabetes mellitus, n (%)	8 (17.4)	23 (21.5)	0.664
Stroke, n(%)	2 (4.3)	8 (7.5)	0.724
CHA ₂ DS ₂ - VASc score	1.7±1.3	2.5±1.5	0.003
Structural heart disease	7 (15.2)	23 (21.5)	0.506
Valvular heart disease	2 (4.3)	7 (6.5)	0.725
Ischemic heart disease	2 (4.3)	10 (9.3)	0.512
Cardiomyopathy	3 (6.5)	5 (4.7)	0.697
Congenital heart disease	0 (0.0)	2 (1.9)	>0.999
Echocardiographic findings			
LVEF, %	59.5±11.0	61.8±11.5	0.244
LAD, mm	43.9±5.8	45.4±8.1	0.247
LAVI, ml/m ²	48.1±14.3	52.8±16.8	0.099
E, cm/s	75.9±18.2	82.9±20.8	0.049
E wave DcT, ms	186.6±36.3	187.3±45.3	0.925
e', cm/s	9.4±2.2	8.9±2.3	0.224
E/e'	8.5±2.8	10.2±4.6	0.021
RV-RA PG, mmHg	19.2±4.5	22.8±4.1	<0.001
estimated PAPs, mmHg	24.8±4.7	27.9±4.1	<0.001
SVC sleeve length (mm)	33.0±8.2	35.1±6.7	0.104
Arrhythmogenic SVC, n (%)	7 (15.2)	44 (41.1)	0.002

DcT, deceleration time; IQR, interquartile range; LAD, left atrial dimension; LAVI, left atrial volume index; LVAs, low voltage areas; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; PG, pressure gradient; RA, right atrium; RV, right ventricle; SVC, superior vena cava

表 2. LVAs の有無による患者背景の比較

LVAs の予測因子について、単変量解析では、年齢、女性、CHA₂DS₂-VASc スコア、E/e', 推定 PAPs, および ArSVC であった。多変量解析による LVAs の予測因子は、女性（オッズ比[OR]; 4.023, 95%CI; 1.049-15.425, P=0.042）, PAPs 高値（OR; 1.122, 95%CI; 1.194-1.243, P=0.028）, ArSVC（OR; 3.134, 95%CI; 1.194-8.228, P=0.020）であった（表 3）。

	Uni variate			Multi variate		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Age, year	1.056	1.017 – 1.096	0.004	1.025	0.968 – 1.804	0.397
Female, n (%)	3.049	1.098 – 8.468	0.032	4.023	1.049 – 15.425	0.042
Body Mass Index	1.006	0.908 – 1.113	0.914			
AF history, month (IQR)	1.000	0.987 – 1.013	0.980			
Heart failure, n (%)	1.183	0.531 – 2.634	0.681			
Hypertension, n (%)	1.548	0.772 – 3.104	0.219			
Diabetes mellitus, n (%)	1.301	0.534 – 3.171	0.563			
Stroke, n(%)	1.778	0.363 – 8.715	0.478			
CHA ₂ DS ₂ - VASc score	1.504	1.143 – 1.979	0.004	1.113	0.750 – 1.651	0.595
Structural heart disease	1.526	0.603 – 3.856	0.372			
Echocardiographic findings						
LVEF, %	1.014	0.984 – 1.046	0.352			
LAD, mm	1.031	0.975 – 1.090	0.290			
LAVI, ml/m ²	1.020	0.995 – 1.046	0.113			
E wave, cm/s	1.020	1.000 – 1.041	0.050			
E wave DcT, ms	1.002	0.993 – 1.010	0.723			
e', cm/s	0.909	0.777 – 1.063	0.232			
E/e'	1.147	1.017 – 1.293	0.025	1.053	1.013 – 1.243	0.439
estimated PAPs, mmHg	1.188	1.085 – 1.300	<0.001	1.122	1.194 – 1.243	0.028
SVC sleeve length (mm)	1.04	0.992 – 1.092	0.106			
Arrhythmogenic SVC, n (%)	3.891	1.595 – 9.494	0.003	3.134	1.194 – 8.228	0.020

DcT, deceleration time; IQR, interquartile range; LAD, left atrial dimension; LAVI, left atrial volume index; LVAs, low voltage areas; LVEF, left ventricular ejection fraction; OR, odds ratio; PAF, paroxysmal atrial fibrillation; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; PG, pressure gradient; SVC, superior vena cava

表 3. 単変量および多変量解析による Non-PAF における LVAs 予測因子

5. 3 LVAsの有無による臨床成績の比較

登録したすべての症例は18か月の経過観察が可能であった。初回治療において、全症例のPVとPVI+SVCI群のSVCは確実に隔離された。

PVI群では、2ndセッションを施行した20/27例(74.1%)にPV再伝導が認められたが、3rdセッションを施行した3例のPVIは維持されていた。PV再伝導が認められなかった9例は戦略的エンドポイントを達成した後に再発したと判断した。PVI+SVCI群において、PVは2ndセッションを施行した28/41例(68.3%)で再伝導が認められ、3rdセッションを施行した5例のPVは隔離されていた。また、SVCは2ndセッションを施行した34/41例(82.9%)で再伝導を認め、3rdセッションでは2/5例(40.0%)で再伝導を認めた。PVまたはSVC伝導が認められなかった3例は戦略的エンドポイントを達成した後に再発したと判断した。両群において再治療時に認められたPVおよびSVCの再伝導部位は、その都度、最小限の通電回数で再隔離を行った。PVI群およびPVI+SVCI群において、それぞれ1例は通常型AFLで再発しており、PVおよびSVCの再伝導が認められなかったため、下大静脈-三尖弁峡部に対するアブレーションが施行された。観察期間中、初回治療および再治療含め、PVI群51例に対しては計81回、PVI+SVCI群102例に対しては計148回の治療が施行された。両群ともアブレーションに伴う重大

な合併症はなく，PVI+SVCI 群では横隔神経麻痺も認められなかったが，穿刺時合併症は PVI 群で 1 例認められた。

LVA の有無による洞調律維持率は，PVI 群で初回治療後 [9/33 例 (27.3%) vs. 11/18 例 (61.1%), $P=0.018$] および複数回治療後 [16/33 例 (48.5%) vs. 14/18 例 (77.8%), $P=0.046$] とともに LVA 群で有意に低下していた (図 4. A および B) . 一方，PVI+SVCI 群では，初回治療後 [37/74 例 (50.0%) vs. 17/28 例 (60.7%), $P=0.386$] および複数回治療後 [54/74 例 (73.0%) vs. 22/28 例 (78.6%), $P=0.530$] で LVA の有無による洞調律維持率に有意差は認められなかった (図 4 C および D) .

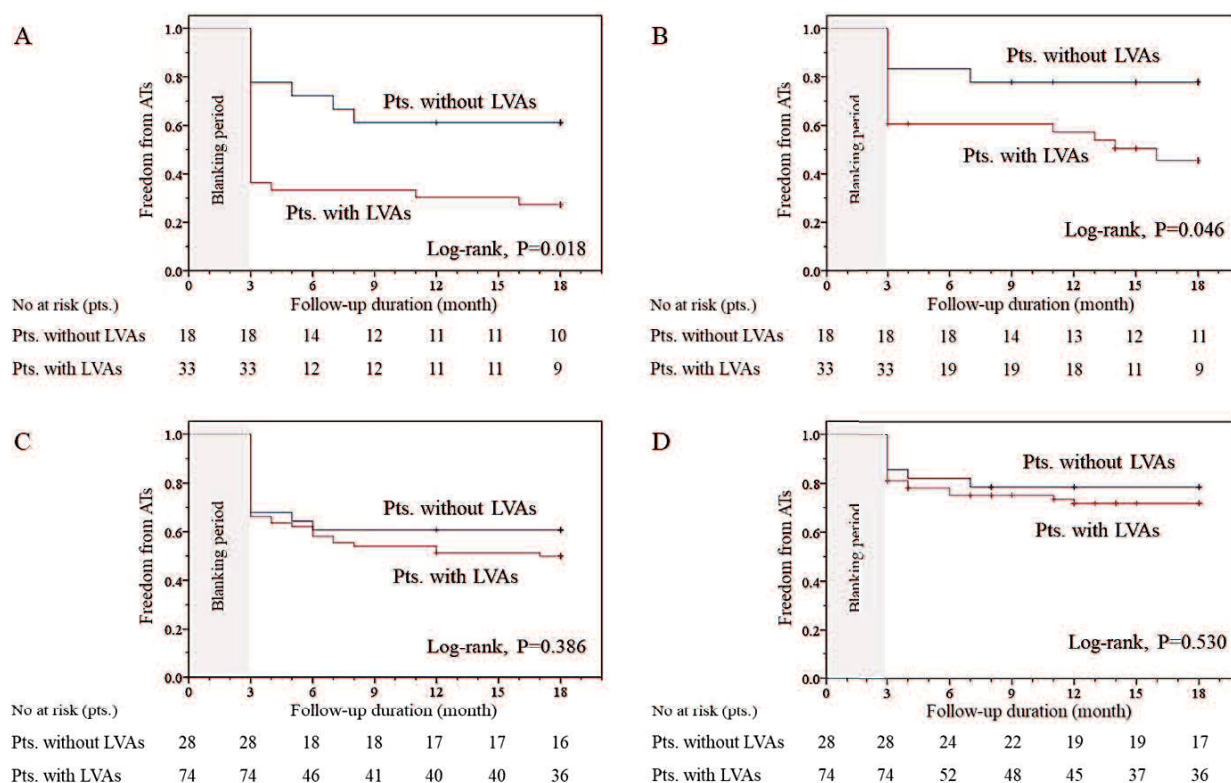


図 4. LVA の有無による初回および最終治療後の ATs 非再発率の比較。

A)PVI 群の初回治療後， B)PVI 群の最終治療後， C)PVI+SVCI 群の初回治療後， D)PVI+SVCI 群の最終治療後

6. 考察

非発作性心房細動に対して PVI 単独もしくは PVI+SVCI を施行した本研究では次の結果が得られた。①LVAs は女性，推定 PAPs および不整脈源性 SVC と関連していた。②PVI 単独では LVAs の存在により有意に ATs の再発を認めたが，PVI+SVCI では LVAs による再発に有意差を認めなかった。

6. 1 AF 不整脈基質としての LVAs

心房における心内膜電位の低下は主に心房筋の線維化に起因する。AF は組織リモデリングによる心房筋の線維化を促進し，さらに AF を持続させる。心房筋の線維化は，洞調律中に記録される電氣的解剖学的マッピングにより識別され，電気生理学的には低電位，分裂電位および刺激伝導時間の不均一性を呈する。したがって，線維化したリモデリング組織は伝導遅延と活動電位持続時間の短縮によりリエントリーが容易になるため，AF を持続させる基質として機能する¹⁶⁾¹⁷⁾。LVAs 形成は，高齢，女性，LA 拡大，洞房結節機能不全，および持続性 AF に関連していると報告されており⁸⁾，持続性 AF の 35%～84%に存在すると報告されている^{5)-8), 18)19)}。本研究では，非発作性 AF153 例中 107 例 (69.9%) で LVAs が検出され，その関連因子は高齢，女性，高 CHA₂DS₂-VASc スコア，E/e'高値，推定 PAPs 高値，ArSVC の存在であった。これらの

因子は先行研究と一致しており，本研究結果と合わせ，LVAs を認める症例では不整脈基質が LA だけでなく RA にも及んでいることを示唆している．LVAs は，心房筋の線維化により刺激伝導遅延を招き，複数のリエントリー回路を同時に成立させ，方向と大きさが無秩序な興奮波を維持させることで，主に AF の持続に関与していると考えられる．したがって，LVAs を認める場合では LVAs を認めない場合と比較し，AF を引き起こす期外刺激の主要な発生源である胸部静脈が再伝導した場合，容易に AF を持続させうる可能性がある．

6. 2 AF の不整脈源としての上大静脈

SVC は AF を引き起こす重要な非肺静脈起源の 1 つであるが⁹⁾，SVC に起因する AF の発生率については明らかではない．一般的に ArSVC は，AF の誘発や発生に関与する期外刺激の発生源または AF の維持に関与する SVC 電位として定義されている．AF を引き起こす非肺静脈性起源の同定には，一般的にイソプロテレノール静注や ATP 急速静注および電氣的除細動後の AF 再発性の観察が行われており，これらの様々な誘発手技により同定された ArSVC は，PAF において 2.2% から 19.4% に認められると報告されている^{20)・22)}．一方，持続性または長期持続性 AF における ArSVC の特定率は PAF に比べ低いとされているが²³⁾²⁴⁾，その原因については不明である．本研究においてはイソプロテレノール静注

や ATP 急速注射および電氣的除細動の施行後に 51 例 (33.3%) で ArSVC が観察された。この結果は先行研究における ArSVC の発生率よりやや高率であったが、これは本研究における ArSVC の定義と誘発方法の違いが原因であると考えられる。本研究における ArSVC は、実際に AF を誘発させた SVC からの異常発火だけでなく、AF を誘発する可能性を持つ SVC からの連発性異常発火および AF 中の SVC 高頻度興奮電位として定義した。実際、本研究では SVC 異常発火と AF 中の SVC 高頻度興奮電位がそれぞれ 13.7% と 24.8% で観察された。

6. 3 LVAs を伴う non-PAF に対する SVCI の効果

SVC は最も頻繁な非肺静脈性トリガーの 1 つとして報告されている⁹⁾。しかしながら、non-PAF 症例に対して、PVI に加えて施行された経験的 SVCI の効果は限定的であるとされる¹⁰⁻¹³⁾。本研究の結果から、不整脈基質を伴う症例に対する SVCI の有効性の違いは、経験的 SVCI の治療効果を説明しうる可能性がある。PVI に加えて施行された LVAs アブレーションは不整脈維持基質としての LVAs に対する修飾であり、LVAs アブレーションは LVAs を伴う症例の長期成績を大幅に改善し、PVI と LVAs アブレーションを行った患者の転帰は LVAs を認めない患者の転帰と同等であったと報告されている⁴⁶⁾。PVI+SVCI を施行した本研究による再発結果は、LVAs に対する基質修飾を行った先行研究の結

果と同様であった。SVC トリガーと LVAs の関連について、PAF を誘発する SVC からの期外収縮は、女性でより頻繁に観察されると報告されており²⁵⁾、また LVAs は男性に比べ女性で有意に認められることから、LVAs を伴う患者は SVC が AF の起源としてより頻繁に作用する可能性がある。近年、不整脈源性基質が多いと推測される PAF における初回治療後の再発例に対する経験的 SVCI+PVI 戦略が、手技時間や合併症を増やすことなく ATs の再発率を低下させたと報告された²⁶⁾。したがって、経験的 SVCI は PVI のみでは制御が困難な症例にとって、より効果的である可能性がある。さらに、本研究では、LVAs を認める群は LVAs を認めない群と比較し、E/e' および推定 PAPs が高く、LA と RA の血行動態的負荷が認められ、LVAs と ArSVC の関連が示唆された。このことから、LVAs を認める症例では、RA および SVC に対する処置の必要性が生じる場合があると考えられる。AF は PV および非 PV トリガーによって発生し、心房の不整脈基質により維持されるため、AF の発生と維持にはトリガーと AF 基質の両方が必要である。したがって、厳密な胸部静脈隔離は、積極的な AF 持続に関与する不整脈基質への修飾と同様に、AF の抑制に効果的である可能性がある。

6. 4 コンタクトフォースガイドによる経験的 SVCI の安全性と限界

右横隔神経障害は、SVCIにおける主要な合併症であり、CFが高くなるに従い横隔神経損傷の危険性が高まる可能性がある。本研究ではSVCIによる横隔神経障害は認めなかったため、横隔神経障害の予測因子について我々の結果からは言及できない。SVCIを施行する場合、横隔神経の走行部位に近接するRA-SVC接合部の側壁側を通電する際には、低エネルギー出力と低CFで通電し、高出力ペーシングにて横隔神経が捕捉されている部位での通電を避けることで横隔神経障害を防ぐことが可能である。しかしながら、低エネルギー出力と低CFという通電設定により、RA-SVC間の電氣的再伝導が来たしやすくなる可能性がある。近年、CF、通電時間および出力から焼灼効果を評価するアブレーションインデックスという新しい指標が開発され、PVIでは適切なアブレーションインデックス値を目標に通電することで、治療成績の改善および再伝導を防ぐことが報告されている²⁷⁾。今後、合併症なくSVCI後の再伝導を抑制し、PVI+SVCI戦略の治療成績を改善するために、適切なアブレーションインデックス値などの通電条件の解明が望まれる。

6. 5 本研究の限界

本研究は症例数が比較的少なく、単一施設での後ろ向き観察研究であったため、我々の知見を証明するためにはより大規模な多施設共同での前向き臨床試験が必要である。また、無症候性のATs/AFエピソード

は、埋め込み型ループレコーダーと比較して 24 時間ホルター心電図では検出されなかった可能性があるため、ATs/AF の再発率は過小評価されている可能性がある。LVAs の計測に関して、CARTO 3 システムの心内膜面と電極カテーテルの接触性を判断する信頼性モジュールは、症例登録初期では導入されていなかったため、本研究の全症例において信頼性モジュールは使用していない。マッピングカテーテルと心内膜面との接触不良は、正確な LVAs を検出するために最も重要な要因であり、より正確な LVAs を検出するためには、信頼性モジュールなどの新しいマッピングシステムを使用して研究結果を確認する必要がある。

7. 結語

Non-PAF における LVAs は、女性、推定 PAPs および ArSVC と関連していた。左房電位波高マッピングによって検出された LVAs は、PVI+SVCI によるカテーテルアブレーション後の不整脈再発を予測し得なかった。以上の結果より、厳密な胸部静脈隔離術は LVAs を伴う non-PAF におけるカテーテルアブレーションの有効な治療法の 1 つであることが示唆された。

8. 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご助言を頂いた器官病態内科学 矢野雅文教授に感謝申し上げます。また、吉賀康裕助教には、指導教官と

して終始ご指導いただき、深謝の意を表します。本研究では、器官病態内科学の多くの先生方にデータ収集から解析までご協力いただきました。ここに改めて感謝の意を表します。

9. 参考文献

1. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace*. 2007; 9:335–79.
2. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015; 372:1812–22.
3. Lin Y, Yang B, Garcia FC, Ju W, Zhang F, Chen H, et al. Comparison of left atrial electrophysiologic abnormalities during sinus rhythm in patients with different type of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014; 39:57–67.
4. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7:825–33.
5. Yang G, Yang B, Wei Y, Zhang F, Ju W, Chen H, et al. Catheter ablation of nonparoxysmal atrial fibrillation using electrophysiologically guided substrate modification during sinus rhythm after pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm*

- Electrophysiol. 2016; 9:e003382.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003382>
6. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, et al. Efficacy of left atrial voltage-based catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27:1055–63.
 7. Yang B, Jiang C, Lin Y, Yang G, Chu H, Cai H, et al. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the treatment of nonparoxysmal atrial fibrillation: a prospective, multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10: e005405.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005405>
 8. Huo Y, Gaspar T, Pohl M, Sitzy J, Richter U, Neudeck S, et al. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2018; 20:956–62.
 9. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, Okubo K, Takahashi Y, Nakashima E, et al. Impact of non-pulmonary vein foci on the outcome of the second session of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015; 26:739–46.
 10. Corrado A, Bonso A, Madalosso M, Rossillo A, Themistoclakis S, Di Biase L, et al. Impact of systematic isolation of superior vena cava in addition to pulmonary vein antrum isolation on the outcome of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation ablation: results from a randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21:1–5.

11. Sharma SP, Sangha RS, Dahal K, Krishnamoorthy P. The role of empiric superior vena cava isolation in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017; 48:61–7.
12. Wang X-H, Liu X, Sun Y-M, Shi H-F, Zhou L, Gu J-N. Pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for atrial fibrillation ablation: a prospective randomized study. *Europace.* 2008;10:600–5.
13. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, GateMartinet A, Isaaz K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108:163–71.
14. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation.* 2005; 111:127–35.
15. Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, Uchiyama T, Hirao K, Iesaka Y. Conduction recovery after electrical isolation of superior vena cava—prevalence and electrophysiological properties. *Circ J.* 2013; 77:352–8.
16. Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, et al. The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation:

- Implications for electrogram-based catheter ablation. *Circ Res.* 2012; 110:275–84.
17. McDowell KS, Vadakkumpadan F, Blake R, Blauer J, Plank G, Macleod RS, et al. Mechanistic injury into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. *Biophys J.* 2013; 104:2764–73.
 18. Yagishita A, Gimbel JR, De oliveira S, Manyam H, Sparano D, Cakulev I, et al. Long-term outcome of left atrial voltage-guided substrate ablation during atrial fibrillation: a novel adjunctive ablation strategy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28:147–55.
 19. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schönbauer R, Fiedler L, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm.* 2015; 12:2207–12.
 20. Kuroi A, Miyazaki S, Usui E, Ichihara N, Kanaji Y, Takagi T, et al. Adenosine-provoked atrial fibrillation originating from non-pulmonary vein foci: the clinical significance and outcome after catheter ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1:127–35.
 21. Inada K, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, et al. Predictors of ectopic firing from the superior vena cava in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015; 42:27–32.
 22. Watanabe K, Nitta J, Inaba O, Sato A, Inamura Y, Kato N, et al. Predictors of non-pulmonary vein foci in paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00779-x>. Online ahead of print.

23. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Rikey MP, Lin D, Frankel DS, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016; 13:374–82.
24. Xu K, Wang Y, Wu S, Zhao L, Jiang W, Zhang X, et al. The role of superior vena cava in catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2017; 19:1670–5.
25. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1054–9.
26. Zhang T, Wang Y, Liang Z, Zhao H, Han Z, Wang Y, et al. Effect of combined pulmonary vein and superior vena cava isolation on the outcome of second catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020; 125:1845–50.
27. Das M, Loveday JJ, Wynn GJ, Gomes S, Saeed Y, Bonnett LJ, et al. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace*. 2017; 19:775–83.