

氏 名	坂田 憲祐
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士甲第810号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位授与年月日	平成30年 3月 9日
学位論文題目	Not all rotors, effective ablation targets for Non-PAF, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of AF drivers: ExTRa Mapping project (非発作性心房細動の有効焼灼標的となる興奮旋回のすべてが、従来型間接指標で示される心房細動駆動領域に含まれるわけではない: ExTRa Mapping 計画)
審査委員	主査 教授 杉原 洋行 副査 教授 扇田 久和 副査 教授 遠山 育夫

論文内容要旨

*整理番号	817	(ふりがな) 氏名	さかた けんすけ 坂田 憲祐
学位論文題目	<p>Not all rotors, effective ablation targets for Non-PAF, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of AF drivers: ExTRa Mapping project (非発作性心房細動の有効焼灼標的となる興奮旋回のすべてが、従来型間接指標で示される心房細動駆動領域に含まれるわけではない : ExTRa Mapping 計画)</p>		
<p>【目的】 心房細動 (AF, atrial fibrillation) は脳梗塞や心不全の主な原因とされる不整脈であり、加齢に伴って出現することから、超高齢社会を迎えたわが国においてその治療は急務とされる。持続期間が1週間以内の発作性 AF に対しては、肺静脈隔離術 (PVI, pulmonary vein isolation) が標準的なアブレーション戦略とされているが、持続期間が1週間を超える持続性 AF や1年を超える長期持続性 AF のような非発作性 AF (Non-PAF, non-paroxysmal AF) に対しては、PVI 単独では不十分な現実がある。そのため、AF 駆動領域 (driver) の間接指標を標的とした AF 駆動領域修飾が有効なアブレーション戦略として提案されているが、その効果については不明な点が多い。本研究の目的は、我々の開発したリアルタイム臨床不整脈映像化システム「ExTRa Mapping」を用いて Non-PAF 患者の AF 興奮動態を観察し、AF 駆動領域を反映するとされてきた従来型の間接指標と真の AF 駆動領域の関係を調べることにある。</p> <p>【方法】 滋賀医科大学循環器内科 (当科) においてカテーテルアブレーションを受ける Non-PAF 患者連続 49 人を本研究に登録した。まず、カルディオバージョン後の洞調律下に電位波高マッピングを行った。次に、PVI 後も AF 誘発性が確認された患者 30 人に対してのみ、心房分裂電位 (CFAE, complex fractionated atrial electrogram) マッピングを行いながら ExTRa Mapping を適用した。映像化された AF 興奮動態の動画に基づき、興奮旋回の頻度を反映する非受動興奮率 (%NP, non-passive ratio) を算出し、AF 駆動の役割を果たす非受動興奮領域 (NPA, non-passively activated area) を同定し、%NP の高い 4~5 領域を標的としたアブレーションを行った。その後、外来フォローにて AF 再発率や心房頻拍出現率を検証した。</p> <p>【結果】 NPA における典型的な興奮動態は、meandering rotors (さまよい動く興奮旋回) や multiple wavelets (分裂と融合を繰り返す大小多数の興奮波) といった非受動的な</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

旋回性興奮であり、NPAは従来型の間接指標でAF駆動領域と示唆されたCFAE領域や低電位領域(LVA, low voltage area)と常に一致しているわけではなかった。また、NPAとCFAEまたはLVAとの間に有意な相関も認めなかった(それぞれ $P=0.990$ 、 $P=0.155$)。一般にNon-PAFアブレーションの洞調律維持率は30~40%とされるなかで、今回のExTRa Mappingガイド下にNPAを標的とするアブレーション戦略は平均フォロー期間 8.0 ± 4.6 か月で70%以上の洞調律維持率であった。

【考察】

従来の動物実験やコンピュータシミュレーションによるAF興奮動態の研究から、ローター(rotor)と呼ばれる渦巻型の興奮旋回のAF駆動機序への関与が示唆されているが、実臨床では未解明である。臨床で用いることのできる既存の3次元ナビゲーション装置では、AF中のランダムな興奮旋回をマッピングできない。動物実験で用いられるオプティカルマッピングは開胸が必要で、そこで用いる電位感受性色素にも毒性があるため、倫理的観点から臨床応用はできない。それ故、ExTRa Mappingのような臨床AF映像化装置が待ち望まれていた。欧米ではバスケットカテーテルや体表面心電図を用いた臨床で利用可能なAF映像化装置(それぞれTopera[®]、CardioInsight[™])が提案されたが、これらはリアルタイム性が低い上に、映像化アルゴリズムにも正確性に欠けるとの指摘があり、さらにわが国では薬機法未承認のためそもそも臨床で用いることができない。

一方、我々のExTRa Mappingは、数秒以内に特化型人工知能による信号補完処理と、高解像度の位相マッピング処理を同時にやってのける画期的な世界初のシステムで、瞬時にAF興奮動態のリアルタイム動画を取得できる。本研究では、同装置を用いることにより、NPAがNon-PAF患者に対する焼灼標的として有効であることが示唆された。

これまでCFAE領域とLVAの両方がAF駆動領域を反映する間接指標と見なされ、焼灼標的とされてきた。しかし本研究により、NPAは必ずしもそれらの間接指標と一致しておらず、Non-PAF患者のAF駆動には様々なタイプの興奮動態が絡み合うことから、AF駆動機序を直接映像化することの意義が示されたと言える。

【結論】

すべてのNon-PAF駆動領域がCFAE領域やLVAに含まれているわけではないことから、Non-PAFアブレーションにおいてAF駆動領域を同定するには、従来からAF駆動領域を反映すると考えられてきた間接指標よりも、ExTRa MappingによるAF興奮動態のリアルタイム映像化が有用と示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	817	氏名	坂田 憲佑
論文審査委員			
<p>学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと</p> <p>心房細動 (AF) への標準治療である肺静脈隔離術 (PVI) が十分奏功しない非発作性 AF (Non-PAF) 症例に対しては、現在、間接指標 (低電位領域 (LVA) や CFAE 領域) による AF 駆動領域の推定に基づくアブレーション治療が提案され、実施されているが、十分な治療成績を挙げていない。本論文では、AF 駆動領域をリアルタイムで可視化できるシステム (ExTRa マッピング) を世界で初めて開発し、それを用いて推定した AF 駆動領域 (非受動興奮領域 (NPA)) に対する局所的アブレーションの有効性について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) NPA 領域として認識されるすべての Non-PAF 駆動領域は、間接指標である LVA や CFAE 領域に必ずしも含まれなかった。2) NPA 領域と CFAE 領域や LVA との間に有意な相関は認めなかった。3) 49 名の Non-PAF 患者に PVI を行い、PVI 後にも Non-PAF の持続した患者 30 名に対して ExTRa マッピングガイド下に NPA を標的とするアブレーションを追加した。この有効率 (平均 8 か月の追跡後の無再発率) は約 70% に、49 名全体では 79% に達した。 <p>本論文は、Non-PAF の治療について画期的な知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 593 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 30 年 1 月 29 日)</p>			