

論文の内容の要旨

論文題目「発作性心房細動患者における肺静脈隔離術後の自律神経活動と再発との関連」

学位申請者 神田 茂孝

キーワード：発作性心房細動 肺静脈隔離術 再発 クライオバルーンアブレーション 自律神経活動

背景) 我が国における心房細動 (AF) 患者数は 170 万人と見積もられている。AF の不整脈基質は、左心房-肺静脈接合部の異常自動能が病態の主体となっており肺静脈隔離術 (PVI) は標準的な治療法となっている。PVI 施行後の再発予測因子として、心拍変動解析 (HRV) における低周波成分と高周波成分の比率 (Low/ High Frequency component: LH/HF) の減少効果は、AF の臨床的再発と独立して関連性があるとの報告がある。HRV 解析とは異なる自律神経活動指標として、瞬時心拍数の減速能 (deceleration capacity : DC) と加速能 (acceleration capacity : AC) という指標があるが、心筋梗塞後に DC が低下 (< 4.5msec) した患者群では死亡率が有意に高いことが知られる。今回我々は PVI 施行例を対象に、AC/DC を指標とした迷走-交感の瞬時応答バランスと AF 再発との関連性について評価した。

対象) 2017年 4月から 2018年 3月までに東海大学病院において発作性心房細動 (PAF) に対して PVI を施行した連続 88 例のうち、最終的に Cryoballoon ablation 56 例を対象とした。除外基準は、詳細解析が困難な持続性心房細動、脚ブロック、pacemaker 調律、期外収縮 1000 拍/24時間以上の症例と、高周波通電例である。PVI 施行前、施行後 3ヶ月、施行後 6か月の時点で高分解能ホルター心電計を用いた連続 24 時間記録を行い、HRV 解析、DC/AC 解析、遅延電位解析 (VLP/ALP) を施行した。AF との関連性を検討する目的で、対象患者を AF の非再発例 (n=46) と再発例 (n=10) の 2 群に分類した。再発の定義は外来受診時に施行した高分解能ホルター心電計あるいは十二誘導心電図、イベント心電図にて AF・心房粗動・心房頻拍が 30 秒以上捉えられた場合とした。

患者背景として年齢、性別、喫煙歴、BMI (body mass index)、CHADS2 分類 (うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病、脳梗塞の既往)、腎機能障害、脂質異常の有無を調査した。そのほか、血液検査、心臓超音波検査、および内服内容に関して検討した。さらに、PVI の合計手技時間、放射線被ばく時間、

通電時間，合併症（心タンポナーデ，脳梗塞，食道狭窄，血管損傷，肺動脈狭窄，横隔神経麻痺，周術期死亡）に関する調査を行った。

結果）平均観察期間 301 ± 33.4 日，PVI 施行から再発までの期間は 121.3 日（中央値 73 日）であった。非再発群と再発群との間の患者のベースライン，PVI 処置に関連する時間因子に統計学的有意差はなかった。AF 再発の有無にかかわらず，いずれの被験者においても術後合併症は認められなかった。

高分解能ホルター心電図指標の比較では，repeated-measures ANOVA において非再発群では 3 つの記録段階の間に [AC] / DC 以外のすべてのパラメータに有意差があった。いっぽう再発群の 3 つの記録段階の間で RMSSD, LF, HF, DC, および AC / DC に有意差があった。事後解析として PVI 施行前 (baseline) に対する時系列変化を観察すると，総心拍数と最大心拍は非再発群においてのみ PVI 施行後に有意な減少を呈した。いっぽう最小心拍は非再発群においてのみ有意な増加を呈した。上室期外収縮は 3 ヶ月後で非再発群において有意に減少した。非再発群と再発群の比較では，いずれの時期も総心拍数，最大心拍，最小心拍，上室期外収縮の有意差は認められなかった。

HRV 解析における RMSSD は PVI 施行前に非再発群に比し再発群で大きであった。3 ヶ月では非再発群でのみ有意に減少し，6 ヶ月後には両群において有意な減少がみられたことから 2 群間の有意差は消失した。LF, HF に関しては，PVI 施行前に非再発群に比し再発群で有意に大きであった。3 ヶ月では非再発群でのみ有意に減少し，6 ヶ月後には両群において有意な減少がみられた。LF/HF は非再発群でのみ有意に減少した。

DC 解析においては，両群において baseline からの有意な減少がみられ，いずれの時期も群間有意差はなかった。AC 解析は PVI 施行前に両群に有意差はなかったが，非再発群でのみ有意に上昇した。これらの時系列変化は非再発群においては HRV 解析結果と類似していたが，再発群では乖離した。AC の絶対値と DC の比を求めると，3 ヶ月の時点で非再発群に比し再発群で有意に大となった。

VLP, ALP 解析では fQRS (ms), LAS40 μ V (ms), RMS40 ms (μ V), ALP width (ms), ALP RMS20 ms (μ V) のそれぞれにおいて非再発群，再発群ともに有意差は認められなかった。

考察と結語）PAF に対する PVI 施行例を対象に，自律神経活動指標と AF 再発との関連性について評価し，以下の 4 つの重要な知見が得られた：(1) 非再発群においてのみ総心拍数と最大心拍が減少し，最

小心拍が上昇した (2) HRV 解析指標は非再発群でのみ 3 ヶ月後から有意に減少した, (3) DC/AC 解析においては, DC は両群において有意に減少し, 対照的に AC は非再発群でのみ有意な上昇が見られ, [AC]/DC ratio は非再発群に比し再発群で有意に大となった. (4) 心室および心房の脱分極指標には変化はなく, 不整脈基質への影響は有意ではなかった.

以上の結果から得られる考察として, HRV 指標のいずれも非再発群では 3 ヶ月, 6 ヶ月の時点で有意な減少が見られており, すなわち RMSSD および HF の減少は迷走神経緊張の低下, LF/HF の減少は相対的な交感神経緊張の低下を示唆する. いっぽう再発群においては, 6 ヶ月の時点で迷走神経指標に有意な減少が認められたものの, LF/HF の低下は得られなかった. AF の制御には HF と LF/HF 両者の低下が必要で, 迷走神経と交感神経の除神経が重要な役割を果たしていることを意味する. DC は両群において時系列で減少が見られるものの, AC の変化は再発性心房細動の有無により差が認められた. その結果 3 ヶ月における [AC]/DC を両群で比較すると, 非再発群に比して再発群で有意に大きく, すなわち反射性迷走応答に対する相対的交感応答が過剰であると類推される. これらの知見は, 心拍数および HRV 分析の結果と完全に一致していなかったが, おおむね同様の傾向を示した. PVI 後の AF 再発抑制には, 迷走神経と交感神経活動の全体的な低下に加え, 双方の反射応答の不均衡を小さいまま維持する必要性が明らかとなった. その機序の一つに Cryo-Balloon を用いた PVI による除神経の成否が関与する可能性が示唆された.