

筑波大学

博士（医学）学位論文

器質的心疾患を有する心室頻拍における  
機能的基質マッピングで記録される  
巡回興奮伝播様式の検討

2021

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科  
服部 正幸

## 目次

### 第1章 背景

- 1-1 略語一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
- 1-2 器質的心疾患に伴う心室頻拍とその治療・・・・・・・・ 5
- 1-3 3次元マッピングシステム・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
- 1-4 洞調律中の不整脈基質の評価とアブレーション手法・・・・ 8
- 1-5 機能的基質マッピングを利用した心室頻拍回路の推定・・・・ 9

### 第2章 目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

### 第3章 倫理的配慮・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

### 第4章 方法

- 4-1 対象患者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
- 4-2 3次元マッピングシステムとカテーテルアブレーション治療の流れ・・・・ 11
- 4-3 心室頻拍の回路同定方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
- 4-4 機能的基質マッピングの解析方法・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
- 4-5 統計学的解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

### 第5章 結果

- 5-1 患者背景とアブレーション治療結果・・・・・・・・・・・・ 16
- 5-2 心室頻拍回路と旋回興奮伝播様式に関する検討・・・・・・・・ 17
- 5-3 旋回興奮伝播様式を呈さない通電停止部位の特徴・・・・・・・・ 20
- 5-4 旋回興奮伝播様式の電気生理学的特徴・・・・・・・・・・・・ 21
- 5-5 通電による旋回興奮伝播様式への修飾・・・・・・・・・・・・ 21
- 5-6 頻拍回路および頻拍回路外における旋回興奮伝播様式の検討・・・・ 22

### 第6章 考察

- 6-1 主要所見・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
- 6-2 過去の機能的基質マッピングの報告と旋回興奮伝播様式の比較・・・・ 23

6-3	旋回興奮伝播様式の機序の推定	24
6-4	旋回興奮伝播様式を探索する上での臨床的注意点	25
6-5	研究の限界	26
第7章	結語	27
	引用文献	28
	図表	34
	謝辞	47
	参考論文	48

## 第1章 背景

### 1-1：略語一覧

本論文で用いた略語とその日本語名称を予め以下に記す。

ARVC	arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	不整脈原性右室心筋症
CS	coronary sinus	冠静脈洞
EGM	electrogram	心内電位
IC	isochronal crowding	等時線密集部位
ICD	implanted cardioverter-defibrillator	植込み型除細動器
ICM	ischemic cardiomyopathy	虚血性心筋症
ILAM	Isochronal Late Activation Mapping	遅延電位マップ
LAVA	local abnormal ventricular activity	心室局所異常電位
LP	late potential	遅延電位
NICM	non-ischemic cardiomyopathy	非虚血性心筋症
PPI	post-pacing interval	ペーシング後間隔
RAP	rotational activation pattern	旋回興奮伝播様式
TCL	tachycardia cycle length	頻拍周期
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍

### 1-2：器質的心疾患に伴う心室頻拍とその治療

心筋梗塞や心筋症、不整脈原性右室心筋症、心サルコイドーシスなどの器質的心疾患に伴う単型性持続性心室頻拍（ventricular tachycardia: VT）は突然死を来しうる致死性不整脈である。VT に対しては植込み型除細動器（implanted cardioverter-defibrillator: ICD）が突然死予防として推奨される治療である<sup>1,2</sup>。一次予防目的に ICD 植え込みが行われた前向き観察研究では、22.3%の症例で適切な ICD 治療がされたと報告されている（平均観察期間 虚血性心筋症: 3.2±2.3 年、非虚血性心筋症:

2.9±2.1年)<sup>3</sup>が、頻回なICDの作動は患者の生活の質を低下させるのみならず、適切な作動であっても全死亡のリスクを増加し、長期予後を悪化させることが報告されている<sup>4,5</sup>。VTに対する薬物治療の有効性を評価した無作為化盲検試験<sup>6</sup>では、β遮断薬および抗不整脈薬のアミオダロンを用いることで、β遮断薬単独投与群と比較し有意にICDのショック作動を低下させることが可能であった（ハザード比0.27, 95%信頼区間 0.14-0.52, p<0.001）が、18%の症例では甲状腺機能異常や徐脈によりアミオダロンの継続が困難であり、観察期間内に中止された。また、β遮断薬投与群では無作為割り付けから1年の段階で15.8%に1回以上のショック作動を認め（β遮断薬+アミオダロン群では2.7%）、薬剤によりVTの抑制が得られない症例が少なからず存在することがわかる。

薬剤抵抗性のVTに対する高周波カテーテルアブレーション治療は、VTの頻度を軽減し、患者の予後を改善するために重要な役割を果たしている<sup>7</sup>。器質的心疾患に伴うVTの多くはリエントリーを機序とし、1993年に提唱されたVT回路のモデル<sup>8</sup>では、瘢痕組織内に存在する傷害心筋において局所伝導時間の遅延や不応期の延長が生じており、同部位がVT中の緩徐伝導路として機能すると報告されている。緩徐伝導路から進出した興奮は健常心筋を伝播し、再び緩徐伝導路に入り込むことでリエントリーの回路が形成される。VT回路を構成する入口（entrance）、緩徐伝導路（central isthmus）、出口（exit）が拡張期の電位として記録され、健常心筋全体の興奮が収縮期の電位として記録される（図1）。回路の同定においては、後述する3次元マッピングが広く普及する以前より、電気生理学的に頻拍中のペーシングを行い判断する方法が報告されている<sup>8</sup>。通常、VTよりも10～20ms程度短い周期で局所心筋を連続的に刺激した場合（=entrainment pacing）、刺激した興奮がリエントリー回路上を周回してきた興奮先端をブロックするとともに、刺激興奮自体が新たなリエントリー興奮と成り代わる現象が生じる。VT回路外からentrainment pacingを行うと、生成されるQRS波形はVT波形とペーシング波形との融合波形に

なる (=manifest fusion)。一方、VT 回路内からペーシングを行なった場合、QRS 波形は VT 波形と一致し (=concealed fusion)、最後のペーシングから刺激電極で記録される電位までの時間 (=post pacing interval, PPI) は頻拍周期 (tachycardia cycle length, TCL) に一致する。局所拡張期電位の QRS に対する局所電位の先行度が、TCL の 30%以下であれば VT 回路出口、30-50%であれば緩徐伝導路、50-70%であれば回路入口に相当するとされる。3次元マッピングを用いて器質的心疾患を有するヒトの VT 回路を検討した近年の報告によれば、緩徐伝導路の大きさは 17 mm (12-28 mm)×10 mm (9-19 mm)と報告されている<sup>9</sup>。アブレーション治療ではこの緩徐伝導路が焼灼の標的とされ、術中に誘発された VT の心内電位を記録し、3次元マッピングシステムを用いて頻拍を可視化する、興奮伝播マッピングを行う手法が一般的である。しかし、VT 中の血行動態が不安定な症例や、術中に VT の誘発性が乏しい症例も少なからず存在し、これらの症例においては洞調律中に異常な不整脈基質の評価を行い、アブレーションの治療指標の同定を行う必要がある。

### 1-3 : 3次元マッピングシステム

高周波通電を利用したカテーテルアブレーションは、本邦では 1990 年台より開始されている。治療開始初期の段階では心電図所見および放射線透視装置を用いた治療が行われていたが、2000 年台に入り 3次元マッピングシステムが臨床使用可能となった<sup>10</sup>。2021 年現在、臨床使用可能な 3次元マッピングシステムは複数あり、磁場発生装置と磁場センサー付きのカテーテルを使用するものや、体表に装着した電極から微小電流を発生させ、心臓周囲にインピーダンスフィールドを作成するものなど、機器毎に機序に差異があるが、いずれも心腔の立体像や内部のカテーテルの位置を 3次元で表示する装置である。加えて、局所で記録された電位を心腔モデル上に反映することができることから、多極カテーテルを心腔内で操作し得ら

れたデータから、心内の興奮伝播順序や局所電位波高の低下した領域を可視化することが可能である。

#### 1-4：洞調律中の不整脈基質の評価とアブレーション手法

洞調律の不整脈基質を評価する方法は以下の通り複数報告されている。

一般に双電極で記録される局所波高が 1.5mV 以下の領域が低電位領域、0.5mV 以下の領域が瘢痕領域とされる<sup>11</sup>。この電位波高の低下した領域を指標にアブレーションを行う手法として、低電位領域全体を面状に広範囲に焼灼する scar homogenization<sup>12</sup>や低電位領域を隔離するよう円状に焼灼を加える core isolation<sup>13</sup>が報告され、一定の VT 抑制効果があるとされるが、焼灼範囲が広範囲におよび、VT に関連していない部位への焼灼が多く含まれ、将来的な心収縮能の低下の懸念がある。

洞調律中に QRS 波形から遅れて記録される低電位成分は遅延電位 (late potential: LP)<sup>14</sup>、鋭い高周波の心室電位で far-field の心室電位の内部あるいは後方に記録される異常電位は心室局所異常電位 (local abnormal ventricular activity: LAVA)<sup>15</sup>と呼ばれ、それぞれ伝導遅延の生じた傷害心筋を反映していることから、同電位を消滅するまで焼灼を行う基質アブレーションも報告されている。ただし、これらの電位の中にも、VT の形成に無関係のものが存在することや、乳頭筋などの解剖学的障壁により必ずしも LP や LAVA の完全消失は容易ではないこと<sup>16</sup>、サンプリングエラーの影響を受けるため、どの程度高密度・広範囲にマッピングを行う必要があるか不明瞭であると言った問題が存在する。

また、洞調律中に異なる複数の部位から局所心筋をペーシングし、ペーシングにより得られる 12 誘導心電図波形と VT 中の波形とを比較するペースマッピングを用いた手法も報告されている<sup>17</sup>。同報告によれば、瘢痕あるいは低電位領域内でペーシングを行い、QRS 波形の一致率の高い部位と QRS 波形の一致率が低い部位



が隣り合って存在する場合には、それぞれ VT 回路の緩徐伝導路と入口部付近で刺激を行なっている可能性が高く、VT 回路の推定につながるとされている。電気生理学的に合理的な手法ではあるが、何箇所のパースマッピングを行う必要があるのか不明瞭であること、局所のペーシング閾値の違いにより、同一部位から刺激を行なっても複数の QRS 波形が生じることがあること、低電位領域におけるパースマッピングの空間的分解能は  $3.5\text{cm}^{18}$  と低いことが本手法の問題点である。

基質アブレーションにおいては、単一の絶対的な手法は確立しておらず、複数の手法を組み合わせることで VT 回路を想定し、治療が行われているのが現状である。

#### 1-5：機能的基質マッピングを利用した心室頻拍回路の推定

洞調律中に不整脈基質を探索する手法は前述の通り複数報告されているが、3次元マッピングシステムの進歩、特に多電極カテーテルの開発や数分間で数百点の情報が自動的に取得できる自動マップシステムの開発により、洞調律中の局所心筋の伝導特性が詳細に評価可能になり、異常な伝導特性を有する部位をアブレーションの標的とする戦略が近年報告されている<sup>19-21</sup>。洞調律時の興奮伝播順序を記録し不整脈基質を推定する手法は機能的基質マッピングと呼ばれ、興奮伝播順序を一定間隔の等時線カラーで表した際に生じるカラーの密集部位（Isochronal crowding: IC）が、固有心筋の伝導速度の低下を反映する。特に、最も速度低下な急峻な部位、すなわち単位距離あたりの最もカラーが密集する部位が VT 回路の形成に寄与しているとされる<sup>22</sup>。加えて、VT 回路の同定において、これらの洞調律中の伝導障害で示される部位は、低電位領域や LP、LAVA などの異常電位と比べて特異度が高いと報告されており<sup>22</sup>、VT アブレーションにおける機能的基質マッピングの有効性が確立しつつある。

しかし、実際の臨床においては、機能的基質マッピングで記録される IC 部位は複数の部位に分布し、しばしば帯状に広がる病変として記録されることを経験す

る。VT回路の精密な特定には、従来の機能的基質マッピングで伝導障害部位を同定することに加え、追加情報が必要と考えられる。VT回路に関与するICを呈する領域は伝導速度の低下した部位を反映するが、等時線の密集が特に多い部位はブロックラインの如く伝導が途絶して描出され、その脇を興奮が伝播し、あたかも旋回するような興奮伝播様式を示すことがある。IC周囲に存在する旋回する興奮伝播を示す部位への焼灼で頻拍が停止した症例を私は複数経験した（図2）ことから、本研究において、この旋回興奮伝播様式（rotational activation pattern: RAP）とVT回路の関係性を検討した。

## 第2章 目的

本研究の目的は、洞調律あるいは心室ペースシンリズム中に作成した機能的基質マッピングに出現するRAPとVT回路との関係性を検討することである。

VT回路におけるRAPの頻度、RAPを呈さない症例に関する検討、およびRAPの電気生理学的特徴の解析を行う。

## 第3章 倫理的配慮

本研究は筑波大学附属病院で行われた後ろ向き観察研究であり、院内倫理審査委員会の承認を得て行われた（承認番号：R03-009）。本研究は過去に得られた診療情報を解析した研究であり、取得されたデータは匿名化処理を行った。また、後ろ向き研究であり、研究に関するインフォームドコンセントは取得せず、オプトアウトの開示を行った。

## 第4章 方法

### 4-1：対象患者

筑波大学附属病院にて 2016 年 1 月から 2021 年 4 月までの間に、器質的心疾患を背景に有する持続性 VT に対して、3 次元マッピングシステムを用いたカテーテルアブレーション治療が施行された連続症例を対象とした。器質的心疾患は、虚血性心筋症 (ischemic cardiomyopathy: ICM)、非虚血性心筋症 (non-ischemic cardiomyopathy: NICM)、不整脈原性右心室心筋症 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC) の 3 種類に分類した。ICM の診断は、異常 Q 波を伴う陳旧性心筋梗塞あるいは、75%以上の冠動脈狭窄を伴う局所壁運動異常ないし心筋シンチグラフィで指摘された灌流障害があることと定義した。NICM の診断は、冠動脈疾患、心筋梗塞の既往、重大な弁膜症性疾患がないことと定義した。ARVC は 2010 年タスクフォース基準をもとに診断した<sup>23</sup>。3 次元マッピングシステムにおける高密度マッピングの条件として近接する 2 点間のマッピングポイントの間隔が 5mm 以下であることとし、基本調律中の高密度マップがない患者は除外した。また、術中に心室からのプログラム刺激で VT が誘発されない患者、あるいは術中に VT が持続しない患者を除外した。すべての患者または家族は、術前にアブレーション治療に関するインフォームド・コンセントを書面により得た。

#### 4-2: 3 次元マッピングシステムとカテーテルアブレーションの流れ

アミオダロンを除くすべての抗不整脈薬はアブレーション治療の 5 半減期以上前に休薬し、デクスメデトミジン塩酸塩を毎時 0.2~0.7  $\mu$ g/kg/時で投与し意識下鎮静を行い、アブレーションを行った。標準的な多電極カテーテルを His 束領域と右室心尖部に留置した。ベースラインの調律 (洞調律または心房ペーシングリズム) ないし心室ペーシングリズム時の機能的基質マッピング、および VT 中の興奮伝播マッピングは、Pentaray (電極間間隔 2-6-2-mm, Biosense Webster 社製)、または DecaNav (電極間間隔 2-8-2-mm, Biosense Webster 社製) の多電極カテーテルを用いて行い、3 次元マッピングシステムとして CARTO システム (Biosense Webster,

Diamond Bar, CA) を用いて記録を行った。LP や LAVA を認める場所では、ペースマッピングを試みた。

洞調律および心室ペーシングリズム時の心内電位 (electrogram: EGM) は、CARTO システムに備わったアルゴリズムである、Wavefront annotation を用いて自動的に収集され、局所心筋への時相の割り当てが行われた。Wavefront annotation は双極電位の始点と終点で区切られたウィンドウ内で、遠位単極電位の  $dV/dt$  が最大となる点を局所の時相とし記録するものである<sup>24</sup>。しかし、局所電位が多成分記録される、あるいは低振幅の断続する電位として記録される場合には、単極電極で記録される振幅の大きい電位でより高い  $dV/dt$  値を呈する可能性がある。正常心筋では高振幅の電位、瘢痕領域や傷害心筋では低振幅となることから、手技中にアノテーションされた局所電位を全て確認し、必要に応じて、再現性のある遅延する電位に手動でアノテーションを移動させた。

機能的基質マッピングが完了した後、右室心尖部から心室期外刺激を2つの基本周期 (400ms および 600ms) で行い、心室の不応期に応じて最大3連の期外刺激を行い心室頻拍の誘発を試みた。血行動態的に安定した VT が誘発された場合には、興奮伝播マッピングを行い、頻拍回路の同定を試みた。血行動態の不安定な心室頻拍が誘発された場合は、ドパミンまたはノルアドレナリン (5~10  $\mu$ g) の静注により興奮伝播マッピングの継続を試みたが、これらの昇圧剤を用いても血行動態が不安定な場合には、機能的基質マッピング中に並行して行ったペースマッピングによって推定された不整脈基質を標的としアブレーションを行った。

アブレーション中は、3.5mm 灌流式アブレーションカテーテル (ThermoCool Smart Touch ; Biosense Webster 社) を、大腿静脈または動脈から、経大動脈または経心房中隔アプローチを用いて左心室または右心室に進めた。高周波エネルギーは生理食塩水を灌流しながら 30-50W で通電した。通電の最高温度は 45°C に設定し、各 60-90 秒通電を行った。心内膜アプローチで心室頻拍が抑制されない場合や、前

回のアブレーション後に急性期再発を呈した症例においては、心外膜アプローチで治療を行った。アブレーション終了時の治療効果判定として、いかなる VT も誘発されない場合を完全抑制、臨床的に認めた VT は消失したが、異なる波形の VT の誘発性が残存する場合には部分抑制と定義した。

#### 4-3：心室頻拍の回路同定方法

本研究において、以下の 2 つの項目のうちいずれかを満たす場合に VT 関与部位と定義した。

- 1) 高周波通電により心室期外収縮を伴わずに VT が停止した部位、あるいは
- 2) 洞調律中に行なったペースマッピングにおいて、ペースマップスコアが良好かつペーシング中に出力を変えることで複数の波形変化を呈した部位<sup>8, 25, 26</sup>。

頻拍の停止が通電により得られた部位において、3次元マッピングシステム上に記録される位置情報は VT と洞調律の間で変化する可能性があり、VT が停止し洞調律復帰した直後に、手動で停止部位のポイントを取得した。頻拍の拡張期に記録される局所電位の時相に応じて、VT 停止部位は次の 3 つのセグメントのいずれかに割り当てられた：入口（頻拍中の興奮伝播マッピングにて峡部伝導路へ内向きの湾曲を呈する伝播様式）、緩徐伝導路中央部（興奮伝播マッピングにて両外側に境界を有する経路、またはエントレインメント中の心内心電図で[局所刺激(S)から QRS までの間隔(S-QRS)]/[TCL]が 30%~70%）、出口（峡部伝導路から外向きの湾曲を呈する興奮伝播様式、または[S-QRS]/[TCL]<30%）。リエントリー回路を同定し、回路上の電位とバイスタンダー電位との鑑別目的で行われるエントレインメントペーシングは、頻拍の促拍化・波形の変化・停止の可能性があることから、回路同定のためには必ずしも行われなかった。しかし、エントレインメントペーシング中の QRS 波形が VT と一致し、[PPI]-[TCL]≤30ms かつ[S-QRS]/[TCL]≤70%を示したペーシング部位は、リエントリー関与部位<sup>8</sup>と定義した。

ペースマップスコアは3次元マッピングシステムに搭載されたソフトウェア (Paso Module, Biosense Webster 社) により PASO score として算出され、頻拍との相関値が 89%以上のものを良好なペースマップスコアと定義した<sup>17</sup>。2点以上で 89%以上のペースマップスコアが記録された場合は、局所刺激から QRS までの時間が長い部位を採用した。左室心内膜側で施行した機能的基質マッピングと、ペースマッピングを行い算出された PASO score の一例を示す (図 3)。

#### 4-4 : 機能的基質マッピングの解析方法

洞調律時および心室ペースシングリズム中に作成した機能的基質マッピングにおける IC および RAP をオフラインで評価した。

ベースラインの機能的基質マッピングにおいては、記録された電位を 10ms 毎の等高線として表示した。陳旧性心筋梗塞を有する動物実験では固有心筋の伝導速度が 0.25m/s まで低下していた<sup>21</sup>との報告から、10mm 以内に 4 つ以上の等高線を有する部位を、IC と定義した<sup>27</sup>。

RAP は、IC 領域の直上または端で 90° 以上旋回する興奮伝播 (内向きの湾曲) を示す部位と定義 (図 4) し、高周波通電による直接停止またはペースマッピングによって同定されたリエントリー関与部位において、洞調律および心室ペースシングリズム中の RAP の存在を分析した。通電により VT が停止しなかった部位は "通電非停止部位" とした。VT 中にマッピングされた点は、洞調律時の対応する位置から空間的距離が生じる可能性があることから、通電非停止部位における RAP は、通電非停止部位の半径 1cm の範囲でその有無を判定した。

RAP および IC の有無は、患者情報および通電による停止・非停止の有無を盲検化した、2 人の独立した医師によって解析した。

また、RAP の定量的な特徴を明らかにするため、Newton-Raphson 法<sup>28</sup>を採用し、RAP の軌道角度を近似した。角速度は、RAP の軌道角度を、RAP 周囲の最早期

興奮部位から最遅延興奮部位への伝導時間より除して算出した。以下に RAP の軌道角度の算出方法を示す。

RAP を形成する興奮伝播部位 (図 5) において、最早期興奮部位 (A) と最遅延興奮部位 (B) を同定し、RAP が正円の軌跡を描くと仮定し、興奮伝播の軌跡と最短距離をそれぞれ円弧 ( $\widehat{AB}$ ) と弦 ( $\overline{AB}$ ) とした。3次元マッピングシステム上で円弧 ( $\widehat{AB}$ )、青色の軌跡) と弦 ( $\overline{AB}$ )、赤色の直線) の距離を実測した。RAP の軌道半径 (r) は実測不可能であるが、円弧と弦の関係は次式で表すことができる。

$$r = \frac{\frac{\overline{AB}}{2}}{\sin \frac{\theta}{2}} = \frac{\frac{\widehat{AB}}{2}}{\frac{\theta}{2}}$$

同式より次式が得られる。

$$\frac{\sin \frac{\theta}{2}}{\frac{\theta}{2}} = \frac{\frac{\overline{AB}}{2}}{\frac{\widehat{AB}}{2}} = \frac{\overline{AB}}{\widehat{AB}}$$

同式の  $\overline{AB}/\widehat{AB}$  を n とし代入すると、

$$\frac{\sin \frac{\theta}{2}}{\frac{\theta}{2}} = n$$

同式より、以下のように  $f(x)$  を設定する。

$$f(x) = \sin \frac{\theta}{2} - n \cdot \frac{\theta}{2}$$

Newton-Raphson 法は反復法による求根アルゴリズムであり、同式により以下の式が成り立つ。

$$x_{n+1} = x_n + \frac{f(x_n)}{f'(x_n)}$$

$f(x)$  の 1 次導関数は以下の式で表すことができる。

$$f'(x) = \cos \frac{\theta}{2} - n = 0$$

軌跡角度の計算においては、 $x_0$  を 1 ラジアンより開始し、有効数字最小桁が  $x_{n+1}$  と  $x_n$  で一致するまで計算を繰り返した。最終的に得られた数値に  $180/\pi$  を乗算し、軌跡角度 ( $\theta$ ) を算出した。

#### 4-5：統計学的解析

連続変数は、平均値±標準偏差、または中央値と四分位範囲 (interquartile range: IQR) で表した。データセットが正規分布しているかどうかの検定には Shapiro-Wilk 検定を用いた。TCL の比較に関しては Mann-Whitney U-test を、また単位機能的基質マップにおける IC 数と RAP 数の比較には Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて分析した。各器質的心疾患における RAP の頻度の分析には Fisher's exact test を用いて比較した。RAP の角速度と VT 中の心拍数の相関関係は、ピアソンの相関を用い解析した。すべての分析は、R 統計ソフトウェア (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 3.1.1) を用いて行った。

## 第 5 章 結果

### 5-1：患者背景とアブレーション治療結果

研究対象期間内に器質的心疾患を有する VT 症例 159 人に計 205 件のカテーテルアブレーションが施行された。そのうち 167 例は、VT が誘発されない、不十分な機能的基質マッピングデータ (VT 回路周囲のマッピングが高密度でない、またはマッピングの際に多電極カテーテルが使用されていない)、血行動態が不安定かつペースマッピングによる回路の推定が不可能であった、といった理由で除外された。最終的に、37 人の症例における、計 38 件のアブレーション治療が分析された。平均年齢は 66 歳±15 歳、ICM が 27%、左室駆出率は 37±16%であった。患者の臨床的背景を表 1 に示した。14 名の患者には過去に VT に対するアブレーション歴があった。12 人の患者は心外膜アプローチにより治療を行なった。



計 38 の治療のうち、35 例では洞調律または心房ペーシング中に、また完全房室ブロックを有する 3 例では右室ペーシング中に機能的基質マッピングが行われた。5 例においては、洞調律中の機能的基質マッピングに加え、心室ペーシング中に機能的基質マッピングが行われた。（洞調律と右室心尖部ペーシング中が 3 例、洞調律と左室ペーシングが 2 例。）1 つの機能的基質マップあたりの取得ポイント数は中央値で 2524（IQR：1635-3141）であった。計 43 のマップのうち、マップごとに確認された RAP の数の中央値は 1（IQR：0-2）であった。28%は RAP がなく、28%は RAP が 1 箇所、35%は RAP が 2 箇所、残りの 9%は RAP が 3 箇所であった。また、1 つのマップあたりの IC の数は、RAP の数よりも有意に多かった（ $p < 0.01$ ）。IC の中央値は 2（IQR：1-3）、5%が IC なし、28%が IC1 箇所、26%が IC2 箇所、42%が IC3 箇所以上であった。

38 件すべての手技で VT が誘発され、合計 111 個の VT が誘発された。66 個の VT は、VT 回路が特定できなかったか、または頻拍中に高周波通電が試みられなかったため、除外された。最終的に 45 個の VT が本研究で分析された。21 個の VT は通電によって停止し、12 個の VT はペースマッピングによってリエントリー回路部位が特定された。12 個の VT は通電によって VT が停止しなかった。

手技時間の中央値は 5 時間で、アブレーション通電時間の中央値は 34 分であった。手技のエンドポイントである完全成功と部分成功は、それぞれ 76%と 21%であった。1 人の患者では、手技時間が長く、左室駆出率が低下していたため、手技終了時の誘発は行われなかった。

## 5-2：心室頻拍回路と巡回興奮伝播様式に関する検討

本研究の対象となった 45 個の VT のうち、21 個の VT が通電によって停止した。停止した VT の頻拍周期は 431ms（350-490ms）であった。通電成功部位は、12 人の患者（ICM で 5 人、NICM で 7 人）の左室心内膜側、ARVC の 3 人と NICM の

1人の右室心内膜側、5人の患者（ICMで3人、NICMで2人）の心外膜であった。通電開始から頻拍停止までの時間の中央値は11秒（範囲：5-20秒）であった。

21個のVTのうち14個のVTでは、機能的基質マッピングで観察されたIC領域に頻拍停止部位が存在し、ICは中央値55mm（IQR34-65mm）の長さを持つ帯状の病変を呈していた。これら14個のVTのうち13個のVTで、頻拍停止部位にRAPを認めた。局所電位波高の解析では、RAPを示す部位は、11箇所（85%）が瘢痕領域（0.5 mV未満）に、2箇所（15%）が低電位領域（1.5 mV未満）に存在していた。RAPの直径1cmを囲む等高線の色数の中央値は5色（=50ms）であった（範囲：4-14色）。

図6は、心外膜アブレーションを行なった陳旧性心筋梗塞の1例である。VT中の興奮伝播マッピングでは、興奮が前壁中部から心尖部に向かって下行し、心尖部で二股に分岐し、心基部に向かって上行する8の字型の興奮様式が記録された。VT回路上でエントレインメントペーシングを行うと、concealed fusionが得られ、PPI-TCL=4msであった。VT回路上から高周波通電を行うと、通電開始1秒でVTは停止した。この症例では長いIC病変（97mm）を認めたが、VT停止部位では、洞調律時にICおよびRAPが認められた。

洞調律中の機能的基質マッピングでVT停止部位にRAPが認められなかった8例のうち、2例は異なるペーシングサイトからペーシングを行い、追加の機能的基質マッピングを行った。この2例は追加の機能的基質マッピングにて、VT停止部位にRAPを認めた（1例は右室心尖部、もう1例は冠静脈洞の前側方の分枝からペーシングを行なった）。図7は、ベースラインの洞調律中に記録した機能的基質マッピング（A）と、右室心尖部からペーシングを行いながら作成した機能的基質マッピング（B）である。洞調律時のマッピングでは、最遅延伝導部位への求心性の興奮伝播が認められたが、このマップで表示されるVT停止部位は頭尾側方向からそれぞれ伝播する興奮が衝突する部位に位置し、ICやRAPを認めなかった。し

かし、右室心尖部をペーシングしながら記録したマップでは、VT 停止部位に RAP が認められた。

通電停止部位における VT 回路上のセグメントは 20 個の VT で同定された。8 個の VT では、VT 中の興奮伝播マッピングにより VT の緩徐伝導路が描出され、残りの 12 個では頻拍中のエントレインメントペーシングに基づく VT セグメントの判定を行った。EGM-QRS および EGM-QRS/TCL の中央値は、それぞれ 62ms (42~111ms)、19% (9~27%) であった。洞調律またはペーシングリズムで RAP が認められた VT 停止部位では、10/14 (71%) が回路出口に、4/14 (29%) が回路中央-入口に位置していた。残りの 1 例は、カテーテルをゆっくり動かしながらアブレーションを行い、通電中に VT を停止させたが、局所電位の解析やエントレインメントペーシングが行われていなかったため、回路上いずれのセグメントに位置するかは評価不能であった。

続いて、不安定な血行動態により頻拍中の通電が困難であった VT のうち、ペースマッピングにより回路が同定された 11 人 12 個の VT を解析した。基礎心疾患は、ICM が 9% (n=1)、NICM が 55% (n=6)、ARVC が 36% (n=4) であった。ペースマッピングで取得したポイント数の中央値は 34 (IQR : 30-46) であった。ペースマッピングを用いたアブレーションにより、対象とした VT の誘発性は消失した。ペースマッピングによってリエントリー回路が推定された VT は、通電により停止した VT と比較して、TCL が短かった (431ms [350-490ms] vs. 319ms [278-395ms])、 $p=0.01$ )。VT 中の 12 誘導心電図とペースマッピングとの波形一致率の中央値は 94% (91-98%)、S-QRS 間隔の中央値は 60ms (48-89ms) であった。洞調律中の機能的基質マッピングにて VT 回路上に RAP は 6 例で認められた。洞調律中の機能的基質マッピングでは RAP を認めなかったが、左室ペーシングリズム (冠静脈洞外側枝からのペーシング) 中のマッピングで RAP が出現したものが 2 例存在

した。最終的には、12個のVTのうち、8個のVT（67%）において、洞調律ないしペーシングリズムのいずれかで記録された機能的基質マップでRAPを認めた。

### 5-3：旋回興奮伝播様式を呈さない通電停止部位の特徴

通電中に停止した21個のVTのうち、前述の15個のVT（71%）では、洞調律中ないし心室ペーシングリズム中の機能的基質マッピングで通電停止部位にRAPを認めた。洞調律、ペーシングリズムいずれのマップでもRAPを呈さなかった2例は、冠静脈洞の分枝に留置した2Fr電極カテーテルより、心外膜ないし心筋中層に回路を有するVTであることが判明した。図8は、心内膜側の基質的機能マップではVT停止部位にRAPが存在しなかった、心外膜側に回路を有する症例である。洞調律中のマッピングでは心内膜側にRAPを認めず、頻拍中に冠静脈洞に挿入した電極カテーテルからentrainment pacingを行うと、concealed fusionが得られ、PPI-TCL=6msであり、またS-QRS/TCLが30%以上70%未満であったことから、ペーシングを行なった冠静脈洞内、すなわち心外膜側がVT回路上にあることが証明された。対側となる心内膜側にアブレーションを行うと、18秒でVTが停止した。

通電停止部位にRAPを認めなかった残りの4例は、2例がARVC、1例がICM、もう1例が拡張相肥大型心筋症であった。VT中の心内膜側の興奮伝播マッピングは、最早期興奮部位から遠心性に興奮が伝播しており、最早期部位への通電でVTが停止したことから、3次元的なVT回路が存在し、心内膜側が回路の出口、あるいは回路近傍のアウトーループとして機能していることが示唆された。図9は、ICM患者の一例である。アブレーション前の冠動脈造影では、左冠動脈回旋枝近位部に慢性完全閉塞を認めた。VT中の興奮伝播マッピングでは、左室基部側壁に最早期興奮部位を有し、そこから遠心性に興奮が伝播していた。最早期興奮部位からのentrainment pacingでは、頻拍とペーシングとの融合波形となり、PPI-TCL=2msであった。このことから、心内膜側の最早期興奮部位（黒色の円で囲われた緑色タグ）

は回路の緩徐伝導路ではなく、回路の外側に存在するアウトーループとして機能していることが示された。同症例は洞調律、ペースシングリズムいずれの機能的基質マッピングにおいても、通電成功部位に RAP は観察されなかったが、心内膜の最早期興奮部位への通電で頻拍は停止した。

#### 5-4：旋回興奮伝播様式の電気生理学的特徴

VT 中の通電による頻拍の停止 (n=21) またはペースマップを指標としたアブレーション (n=12) によって回路の同定が行われた 33 個の VT のうち、RAP は洞調律中に 19 個 (58%) の VT で認められ、心室ペースシングリズム中に追加で作成された機能的基質マップのうち 4 個 (13%) の VT で観察された。VT 関連部位が RAP を有していた 23 の機能的基質マップのうち、11 のマップ (48%) では、3次元システムに備わった自動アノテーションシステム (Wavefront annotation) でのマッピング後に、手動でのアノテーション修正を行うことで RAP が可視化された。自動アノテーションで RAP が見えなかったすべての症例において、遅延電位 (LP) (0.07-0.43mV の振幅を有する双極電極電位) が見落とされていた。

有意差はないものの、ICM では NICM・ARVC よりも RAP が多く認められた (88% vs 64%、 $p=0.38$ )。RAP の軌道角度と角速度は、それぞれ  $182 \pm 52$  度、 $4417 \pm 2492$  度/秒であった。角速度と VT の心拍数には相関を認めなかった ( $r=0.11$ , 95%信頼区間 [CI] -0.38, 0.55,  $p=0.66$ 、図 10)。RAP 周辺の直径 1cm 内の局所時相の最早期興奮部位と最遅延興奮部位は、機能的基質マップで記録された全時相のうち  $42 \pm 15\%$  と  $82 \pm 13\%$  に記録されていた (図 11)。RAP の直径 1cm 以内で記録される電位の持続時間は、心室全体の伝導時間の  $41 \pm 15\%$  であった。

#### 5-5：通電による旋回興奮伝播様式への修飾

初回のマッピングで RAP が観察された 23 個の VT のうち 9 個の VT において、RAP 部位とその周辺への焼灼後に再度機能的基質マッピングが行われた。全てのマップにおいて、当初記録されていた部位での RAP は消失していた。そのうち 3 つのマップにおいて、元の RAP 部位から離れた場所に新たな RAP が見られた（それぞれ 10, 12, 15mm）。この 3 例のうち、2 例では不整脈基質への修飾を目的とした追加のアブレーションが行われ、いずれもアブレーション終了直前のマッピングでは RAP は完全に消失していた。

#### 5-6：頻拍回路および頻拍回路外における旋回興奮伝播様式の検討

RAP の発生頻度を、VT の直接停止 (n=21) またはペースマッピング (n=12) によって決定された 33 個の VT (33 箇所) と、アブレーションによって停止を得られなかった 20 個の VT (27 箇所) を解析した。

アブレーションにより VT が停止しなかった 27 箇所のうち、3 箇所 (11%) で RAP が観察された。RAP は、VT 関与部位の要素を予測する上で、感度 70%、特異性 89%、陽性的中率 89%、陰性的中率 71%であった。

## 第 6 章 考察

### 6-1：主要所見

本研究により得られた主要所見を以下に記載する。

1. 単位機能的基質マッピングにおいて IC 数は有意に RAP 数よりも多かった。
2. VT のリエントリー回路に関与する部位は、機能的基質マップにて等高線の密集する部位=IC 部位に存在することが多いが、その中でも特に、RAP に局在していた。
3. RAP の角速度と VT 中の心拍数とは有意な相関関係は認めなかった。

4. 洞調律中の機能的基質マッピングにおいては、興奮伝播の方向により RAP が不顕在化してしまう可能性がある。右室や左室からのペーシングを行いながら基質マッピングを追加することで、RAP が顕在化する可能性がある。
5. 心筋中層や心外膜側の組織に回路が存在する場合、心内膜側から作成したマッピングでは RAP を観察できない可能性がある。

#### 6-2：過去の機能的基質マッピングの報告と巡回興奮伝播様式の比較

歴史的には、LP や LAVA として洞調律中に記録される異常電位を呈する組織が、VT の維持に必須の構成要素とされてきた。しかし、LP や LAVA の出現は、サンプリング回数、記録する電極カテーテルの種類、電位の伝播方向に大きく依存する。また、このような異常電位は興奮伝播が対面して衝突する部位でも生じうるとされ、必ずしも VT 回路に関与しているとは限らず、基質マッピングを解釈する上での妨げとなっている<sup>29</sup>。

高密度のベースラインマップを作成し評価を行なった先行研究からは、洞調律中の伝導特性を詳細に分析することがアブレーションのターゲットを視覚化するために重要であると報告している。Irie らは遅延電位マップ (Isochronal Late Activation Mapping: ILAM) と呼ばれる、洞調律中の機能的基質マップを時相毎に 8 色に等分割し、3 色以上の色が密集した領域が VT の回路上に存在することを報告した<sup>20</sup>。また、Anter らは、洞調律中のアクチベーションマップを 10ms ステップの等高線カラーで表示し、10mm 以内に 4 つ以上のカラーが集簇する部位を伝導障害部位とし、これを Reentry-Vulnerable Zones と定義した<sup>27</sup>。本研究で新たに定義された RAP は、洞調律中や心室ペーシングリズム中に記録された機能的基質マッピングが VT 回路を推定しうるという点で、先行研究の報告と一致している。一方、Irie らや Anter らの先行研究では、VT 回路として推定される伝導障害部位が広い帯状の病変として記録される可能性があり、通電標的を特定することが困難な場合がある。RAP は視覚

的に把握が容易で、また本研究で示される通り IC と比べて有意にその数が少なく、機能的基質マッピングにおいて限局した部位を示しており、VT 回路を推定する新たなロードマップになると考えられる。

### 6-3 : 旋回興奮伝播様式の機序の推定

VT のモデルとして、癒痕化した伝導特性のない組織が解剖学的な障壁として機能し、VT の維持に重要な役割を果たしていると考えられてきた<sup>30</sup>。しかし、近年の研究によれば、source-sink mismatch<sup>31</sup> や gap junction remodeling<sup>32</sup> などの、複数のメカニズムが VT の開始と維持に寄与していると提唱されており、必ずしも絶縁体となる組織がベースラインの基質マッピングにて記録されているわけではない。VT メカニズムを完全に証明する説明モデルは確立していないが、頻拍中の機能的なブロックラインの形成と、拡張期に伝導しうる経路の存在が VT の維持に必須であることがヒトのモデルにおいて報告されている<sup>33</sup>。現在の医療技術では機能的基質マップから VT 中にのみ出現する機能ブロックの正確な位置や緩徐伝導路の幅・距離を直接推測することはできないとしても、本研究によって検証された RAP は VT のリエントリー回路を推定する上でのランドマークになると考えられる。

Frontera らは、VT の必須緩徐伝導路で記録された伝導速度 (0.44m/s) は、回路の出口部位 (0.17m/s) や入口部位 (0.1m/s) の 3 倍の伝導速度であったと報告している<sup>29</sup>。Anter らも、VT 中の必須緩徐伝導路の中心部はほぼ正常な伝導速度 (0.62m/s) であるが、出口 (0.4m/s) と入口 (0.28m/s) では伝導速度が低下しているという一貫した報告をしている<sup>21</sup>。今回報告した RAP は、周囲のより伝導速度の低下した組織と比較して、伝導速度が比較的保たれている組織を反映していると考えられる部位であり、これら過去の報告に矛盾しない。一方で、角速度で表される RAP 部位の伝導特性は、VT の心拍数と相関しなかった。頻拍周期の主な決定因子は必須緩徐伝導路の伝導速度ではなく、アウターループの伝導速度により規定され



るとする最近の研究<sup>34</sup>と照らし合わせると、RAPはVT関与部位に存在する可能性が高いが、頻拍周期の規定因子ではないと考えられる。

本研究では、VT回路におけるRAPの位置についても解析した。通電により直接停止したVTでは、RAPの71%がVTの出口部位に位置していた。一方、ペースマップにより回路を同定したVTにおいては、73%の症例でRAPの存在が確認された。以前の臨床研究でde Chillouらは、洞調律中に施行したペースマッピングでは、回路の入口部分のQRS形態とのマッチングスコア(39%)よりも出口部分で高かった(89%)と報告している<sup>17</sup>。ペースマッピングを用いた手法は代理的なVT回路の推定方法であるが、本研究結果はRAPがVT回路の出口部位を反映している可能性が高いことを示唆している。

#### 6-4： 巡回興奮伝播様式を探索する上での臨床的注意点

RAPを同定する上で、電位の伝播方向の影響を注意する必要がある。通常、ペースング刺激から興奮される心筋の方向が、機能ブロックの形成に重要な役割を果たし、VTの誘発性に影響を与えると報告されている<sup>33</sup>。Anterらは、右室ペースングと左室ペースングで異なる部位からの刺激中にアクチベーションマップを作成し、洞調律中には存在しなかった部位に新規の遅伝導領域がそれぞれ33%と25%出現したことを報告している<sup>27</sup>。このように、興奮伝播の方向によって遅延電位の空間的分布が変化するため、単一のマップの解析だけでは、RAPを見逃す可能性がある。

RAPの検出に影響を与える他の要因として、心筋中層や心外膜側に存在するVT回路が挙げられる。通常双極電極で記録される電位は、解析可能な組織の深度が浅く、特に高密度マッピングを行う際に使用する電極間隔の狭いカテーテルでは、心筋中層の電位が無視される可能性がある。今回の研究では、基質マッピング中に記録される局所電位の最大dV/dtに自動的にアノテーションされ、必要に応じて手

動で遅延電位に補正している。それにもかかわらず、30%の患者でVT停止部位にRAPが存在しないことが示されたことは、より深度の深い組織に不整脈基質が存在していた可能性が考えられる。心内膜を広範囲にアブレーションすることで、壁内、さらには心外膜の基質をある程度修正することができるとの報告がある<sup>35</sup>が、術前の画像検査により心外膜あるいは心筋中層に傷害心筋の存在が示唆され、心内膜側にRAPが同定されない場合には、心外膜アプローチを考慮する必要がある。

#### 6-5：研究の限界

本研究の限界として、以下の点が挙げられる。

第一に、研究の手法として、後ろ向きの単一施設であり、限られた数の患者を対象としている点である。VT回路の同定の一助となるentrainment pacing、異なるペーシングサイトでの追加マッピング、高密度の基質マッピングを行うか否かの選択は術者の判断であった。

第二に、本研究で定義したRAPは、定量的な分析ではなく定性的な分析に基づいている。すべての手技は多極電極カテーテルを用いた高密度マッピングが行われたが、48%の症例は自動アノテーションを行なったマップでVT回路にRAPが見られず、手動で再アノテーションを行う必要があり、3次元マッピングシステムの限界も影響すると言える。また、本研究では、44%の機能的基質マッピングにおいて2つ以上のRAPが存在していたが、VT回路が同定可能であった部位のRAPのみを解析したという研究の特性上、記録されたRAP全てがそれぞれ異なるVT回路に関与していたかは不明である。

最後に、本研究は仮説立案型の研究である。RAPの有無や数は症例ごとに異なるが、カテーテルアブレーション治療後の患者の予後については、コホートの不均一性のため解析を行っていない。誘発された全VTのうち、VTの回路が同定可

能であったのは30%に過ぎず、RAPの感度・特異度を過小あるいは過大評価している可能性がある。

RAPがVTに関与していることは明らかであるが、至適焼灼範囲の同定方法は不明である。今後VTに対するアブレーション成績の向上のためには、さらなる前向きの研究が必要である。

## 第7章 結語

近年のマッピング技術の進歩は、器質的心疾患を有するVTにおいて、VT回路の機能的特性の解析を可能にした。洞調律中や心室ペーシングリズム中の機能的基質マッピングにおいて、局所の伝導速度低下を反映するICにVT回路が存在することが多く、その中でもRAPはIC内のより局所に存在することから、VT回路特定の精度向上に貢献する可能性が高い。興奮伝播方向の違いがRAPの出現頻度に影響を与える可能性があり、心筋中層や心外膜側の回路を有する場合にはRAPが出現しない可能性があり、注意を要する。RAPの電気生理学的特徴として、RAPの直径1cm以内で記録される電位の持続時間は、心室全体の伝導時間の $41 \pm 15\%$ であった。角速度で表されるRAPの伝導速度はVTの頻拍周期と相関しなかった。

## 引用文献

1. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN and Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:1882-90.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML and Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
3. Amara N, Boveda S, Defaye P, Klug D, Treguer F, Amet D, Perier MC, Gras D, Algalarrondo V, Bouzeman A, Piot O, Deharo JC, Fauchier L, Babuty D, Bordachar P, Sadoul N, Marijon E, Leclercq C and Investigators D-P. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *Europace.* 2018;20:65-72.
4. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL and Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1009-17.
5. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ, Klein H, Andrews ML, Hall WJ, Moss AJ and Investigators MI. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1357-65.
6. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH and Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients I. Comparison of beta-

blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-71.

7. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld TL, Gonzalez MD, Hsia HH, Schuger CD, Beckman KJ, Bogun FM, Pollak SJ and Bhandari AK. Long-Term Success of Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation of Sustained Ventricular Tachycardia: Post-Approval THERMOCOOL VT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:674-683.

8. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD and Wiener I. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:1647-70.

9. Tung R, Raiman M, Liao H, Zhan X, Chung FP, Nagel R, Hu H, Jian J, Shatz DY, Besser SA, Aziz ZA, Beaser AD, Upadhyay GA, Nayak HM, Nishimura T, Xue Y and Wu S. Simultaneous Endocardial and Epicardial Delineation of 3D Reentrant Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:884-897.

10. Nogami A, Kurita T, Abe H, Ando K, Ishikawa T, Imai K, Usui A, Okishige K, Kusano K, Kumagai K, Goya M, Kobayashi Y, Shimizu A, Shimizu W, Shoda M, Sumitomo N, Seo Y, Takahashi A, Tada H, Naito S, Nakazato Y, Nishimura T, Nitta T, Niwano S, Hagiwara N, Murakawa Y, Yamane T, Aiba T, Inoue K, Iwasaki Y, Inden Y, Uno K, Ogano M, Kimura M, Sakamoto SI, Sasaki S, Satomi K, Shiga T, Suzuki T, Sekiguchi Y, Soejima K, Takagi M, Chinushi M, Nishi N, Noda T, Hachiya H, Mitsuno M, Mitsuhashi T, Miyauchi Y, Miyazaki A, Morimoto T, Yamasaki H, Aizawa Y, Ohe T, Kimura T, Tanemoto K, Tsutsui H, Mitamura H and Group JJJW. JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J*. 2021;85:1104-1244.

11. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD and Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic

cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:1288-96.

12. Gokoglan Y, Mohanty S, Gianni C, Santangeli P, Trivedi C, Gunes MF, Bai R, Al-Ahmad A, Gallinghouse GJ, Horton R, Hranitzky PM, Sanchez JE, Beheiry S, Hongo R, Lakkireddy D, Reddy M, Schweikert RA, Dello Russo A, Casella M, Tondo C, Burkhardt JD, Themistoclakis S, Di Biase L and Natale A. Scar Homogenization Versus Limited-Substrate Ablation in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1990-1998.
13. Tzou WS, Frankel DS, Hegeman T, Supple GE, Garcia FC, Santangeli P, Katz DF, Sauer WH and Marchlinski FE. Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-based ventricular tachycardias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:353-61.
14. Vergara P, Trevisi N, Ricco A, Petracca F, Baratto F, Cireddu M, Bisceglia C, Maccabelli G and Della Bella P. Late potentials abolition as an additional technique for reduction of arrhythmia recurrence in scar related ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:621-7.
15. Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi AS, Weerasoorya R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton SB, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Clementy J and Haissaguerre M. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125:2184-96.
16. Nogami A, Sugiyasu A, Tada H, Kurosaki K, Sakamaki M, Kowase S, Oginosawa Y, Kubota S, Usui T and Naito S. Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: predictor for long-term success. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:681-8.
17. de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, Andronache M, MagdiAbbas M, Zhang N,

- Abdelaal A, Ammar S, Sellal JM, Schwartz J, Brembilla-Perrot B, Aliot E and Marchlinski FE. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia: the value of pace-mapping during sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2014;11:175-81.
18. Santangeli P, Alcalde O, Zado ES, Callans DJ and Marchlinski FE. Spatial resolution of defibrillator electrograms to detect distinct exit sites of scar-related ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1256-64.
19. Aziz Z, Shatz D, Raiman M, Upadhyay GA, Beaser AD, Besser SA, Shatz NA, Fu Z, Jiang R, Nishimura T, Liao H, Nayak HM and Tung R. Targeted Ablation of Ventricular Tachycardia Guided by Wavefront Discontinuities During Sinus Rhythm: A New Functional Substrate Mapping Strategy. *Circulation*. 2019;140:1383-1397.
20. Irie T, Yu R, Bradfield JS, Vaseghi M, Buch EF, Ajijola O, Macias C, Fujimura O, Mandapati R, Boyle NG, Shivkumar K and Tung R. Relationship between sinus rhythm late activation zones and critical sites for scar-related ventricular tachycardia: systematic analysis of isochronal late activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:390-9.
21. Anter E, Tschabrunn CM, Buxton AE and Josephson ME. High-Resolution Mapping of Postinfarction Reentrant Ventricular Tachycardia: Electrophysiological Characterization of the Circuit. *Circulation*. 2016;134:314-27.
22. Anter E, Kleber AG, Rottmann M, Leshem E, Barkagan M, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM and Buxton AE. Infarct-Related Ventricular Tachycardia: Redefining the Electrophysiological Substrate of the Isthmus During Sinus Rhythm. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:1033-1048.
23. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T and Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14.

24. El Haddad M, Houben R, Stroobandt R, Van Heuverswyn F, Tavernier R and Duytschaever M. Novel algorithmic methods in mapping of atrial and ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:463-72.

25. Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, Saxon LA, Kocovic D, Harada T, Wiener I and Khan H. Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1180-9.

26. Tung R, Mathuria N, Michowitz Y, Yu R, Buch E, Bradfield J, Mandapati R, Wiener I, Boyle N and Shivkumar K. Functional pace-mapping responses for identification of targets for catheter ablation of scar-mediated ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:264-72.

27. Anter E, Neuzil P, Reddy VY, Petru J, Park KM, Sroubek J, Leshem E, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Kleber AG, Shen C and Wit AL. Ablation of Reentry-Vulnerable Zones Determined by Left Ventricular Activation From Multiple Directions: A Novel Approach for Ventricular Tachycardia Ablation: A Multicenter Study (PHYSIO-VT). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008625.

28. Akram S and Ann QU. Newton raphson method. *International Journal of Scientific & Engineering Research*. 2015;6:1748-1752.

29. Frontera A, Melillo F, Baldetti L, Radinovic A, Bisceglia C, D'Angelo G, Foppoli L, Gigli L, Peretto G, Cireddu M, Sala S, Mazzone P and Della Bella P. High-Density Characterization of the Ventricular Electrical Substrate During Sinus Rhythm in Post-Myocardial Infarction Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:799-811.

30. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM and Hauer RN. Reentry as a cause of ventricular tachycardia



in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988;77:589-606.

31. Ciaccio EJ, Coromilas J, Wit AL, Peters NS and Garan H. Source-Sink Mismatch Causing Functional Conduction Block in Re-Entrant Ventricular Tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:1-16.

32. Cabo C, Yao J, Boyden PA, Chen S, Hussain W, Duffy HS, Ciaccio EJ, Peters NS and Wit AL. Heterogeneous gap junction remodeling in reentrant circuits in the epicardial border zone of the healing canine infarct. *Cardiovasc Res*. 2006;72:241-9.

33. Segal OR, Chow AW, Peters NS and Davies DW. Mechanisms that initiate ventricular tachycardia in the infarcted human heart. *Heart Rhythm*. 2010;7:57-64.

34. Nishimura T, Upadhyay GA, Aziz ZA, Beaser AD, Shatz DY, Nayak HM and Tung R. Circuit Determinants of Ventricular Tachycardia Cycle Length: Characterization of Fast and Unstable Human Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2021;143:212-226.

35. Komatsu Y, Daly M, Sacher F, Cochet H, Denis A, Derval N, Jesel L, Zellerhoff S, Lim HS, Jadidi A, Nault I, Shah A, Roten L, Pascale P, Scherr D, Aurillac-Lavignolle V, Hocini M, Haissaguerre M and Jais P. Endocardial ablation to eliminate epicardial arrhythmia substrate in scar-related ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1416-26.

表 1. 患者背景

	n=37
年齢, years	66 ± 15
男性, n (%)	32 (86)
左室駆出率, %	37 ± 16
ICD ないし CRT-D 植え込み後, n (%)	25 (68)
VT アブレーションの既往, n (%)	14 (38)
0 回	23 (62)
1 回	5 (14)
2 回	7 (19)
3 回	2 (5)
器質的心疾患	
虚血性心筋症, n (%)	10 (27)
非虚血性心筋症, n (%)	21 (57)
不整脈原生右室心筋症, n (%)	6 (16)
治療前のアミオダロン内服, n (%)	15 (41)
BNP, pg/ml	206 (87-479)

BNP, B-type natriuretic peptide; CRT-D, cardiac resynchronization defibrillator; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; VT, ventricular tachycardia.

# 双極電位波高マッピング

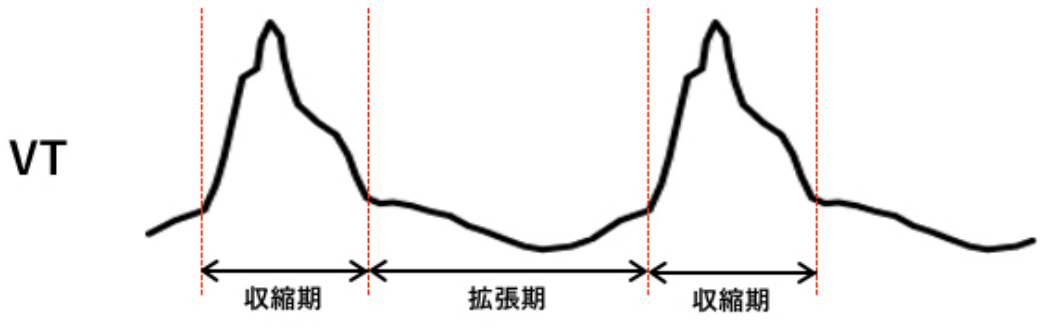
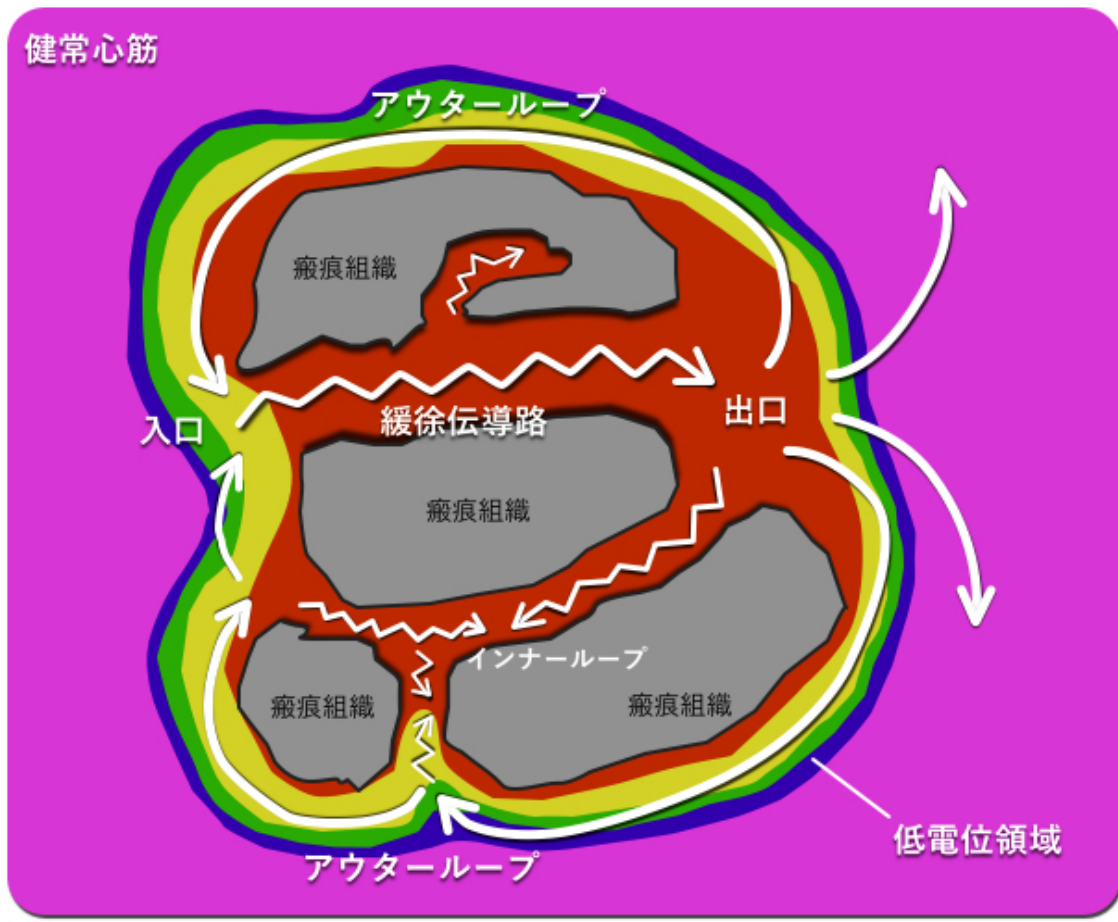
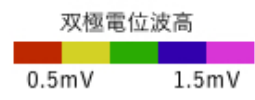


図1：心室頻拍（ventricular tachycardia, VT）のマクロリエントリー回路のシェーマとVT中の心電図波形。上段シェーマの白矢印は局所興奮の伝播方向を、また灰色の島状構造物は瘢痕組織を表す。

## 興奮伝播マッピング

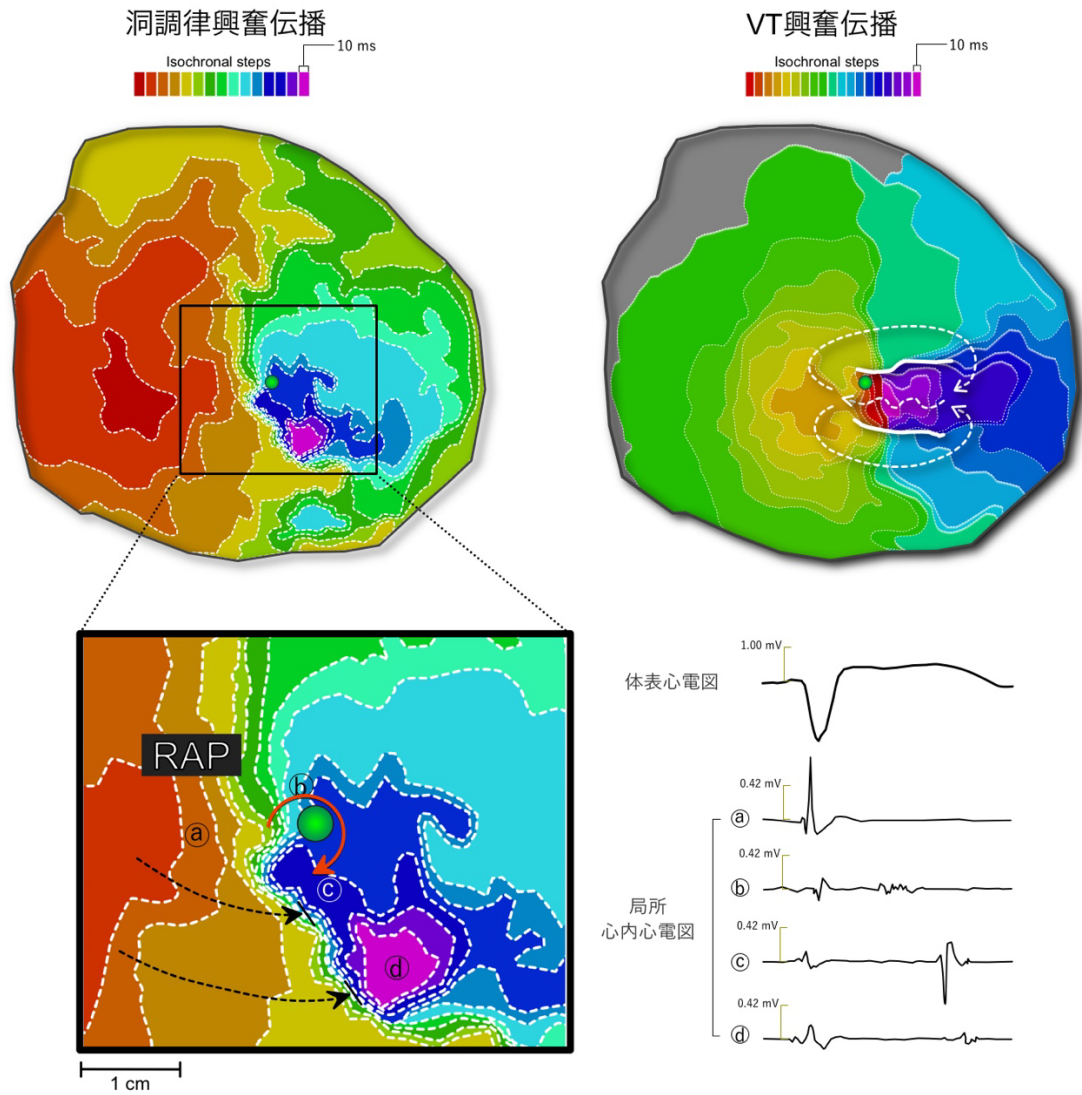


図2：洞調律中および心室頻拍(VT)中の興奮伝播様式の模式図。下段には洞調律中の旋回興奮伝播様式 (Rotational activation pattern: RAP) 部位の拡大図と局所で記録される電位を示す。

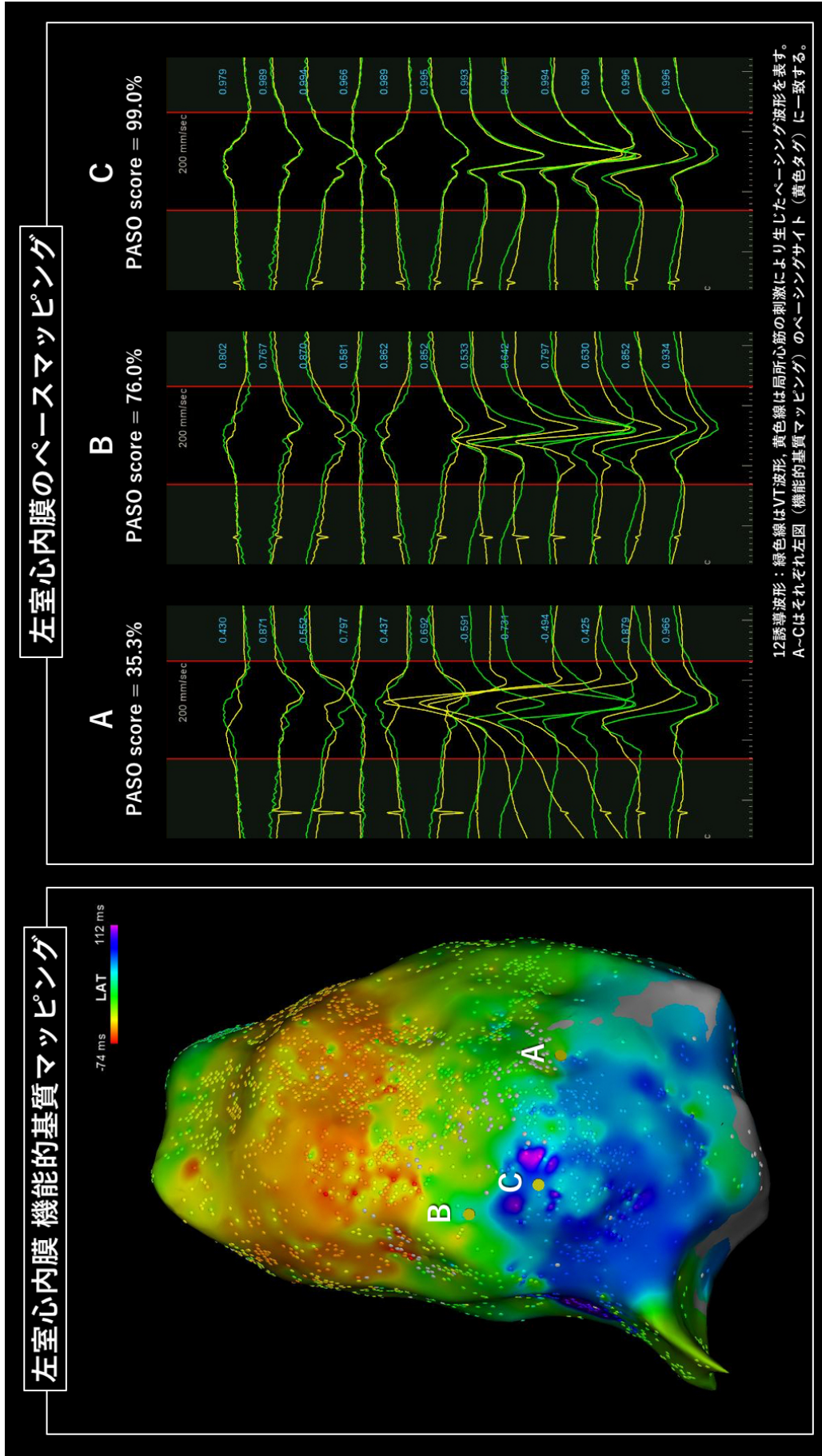
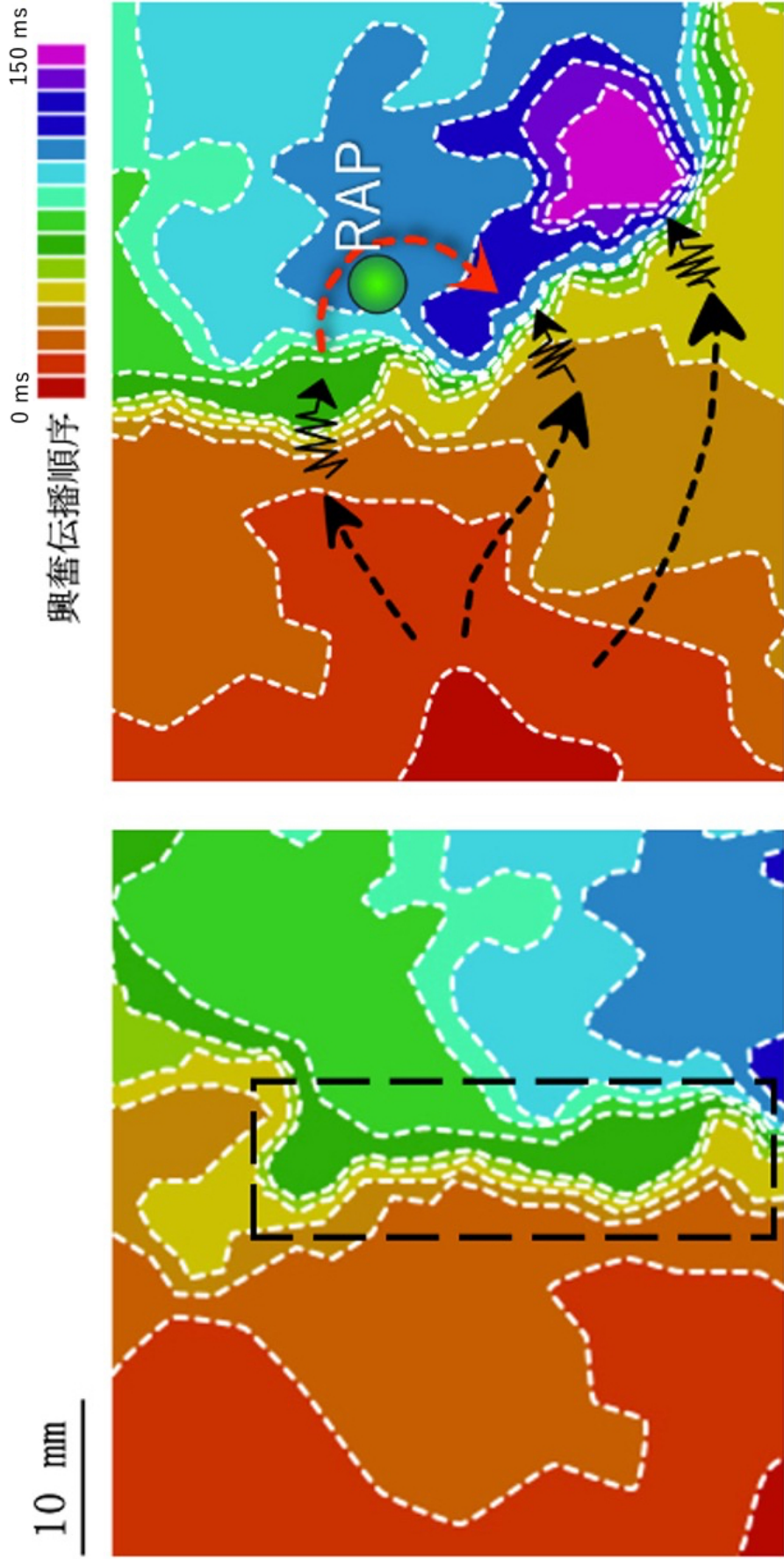


図3：洞調律中に施行したペースマッピングの一例。  
LAT = local activation time; VT = ventricular tachycardia



等時線密集部位 (IC)

旋回興奮伝播様式 (RAP)

図4：等時線密集部位 (Isochronal crowding, IC) と旋回興奮伝播様式 (Rotational activation pattern, RAP) の模式図

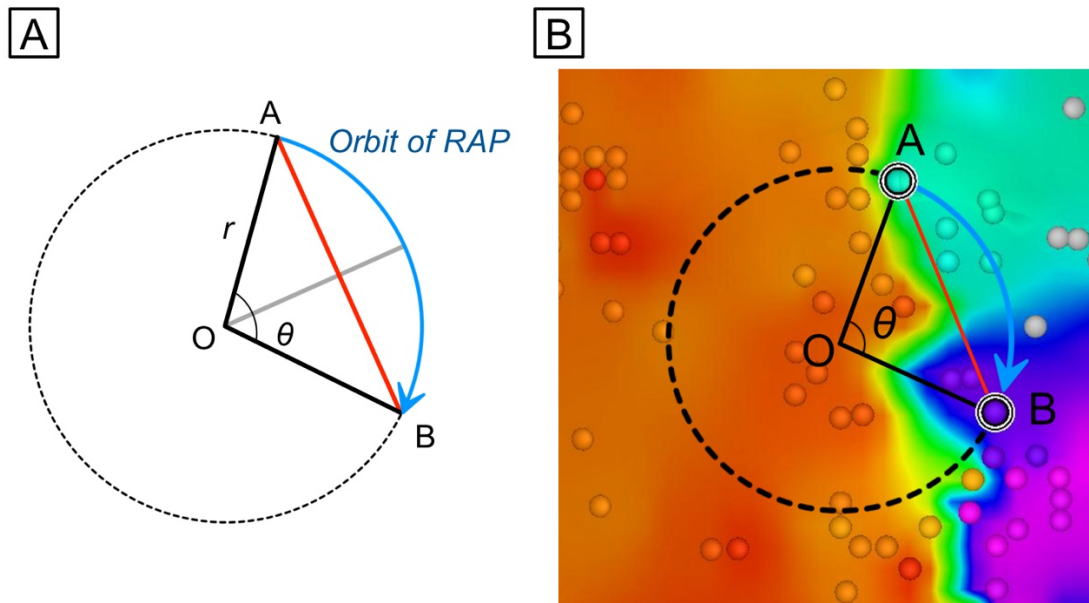


図5：旋回興奮伝播の軌跡距離および軌跡角度の算出法

A. RAP の軌跡 ( $\widehat{AB}$ ) および軌跡角度 ( $\theta$ ) のシエーマ。 B. VT 停止部位に RAP を呈した症例における、RAP 周囲の最早期興奮部位(A)と最遅延興奮部位(B)。

RAP = rotational activation pattern

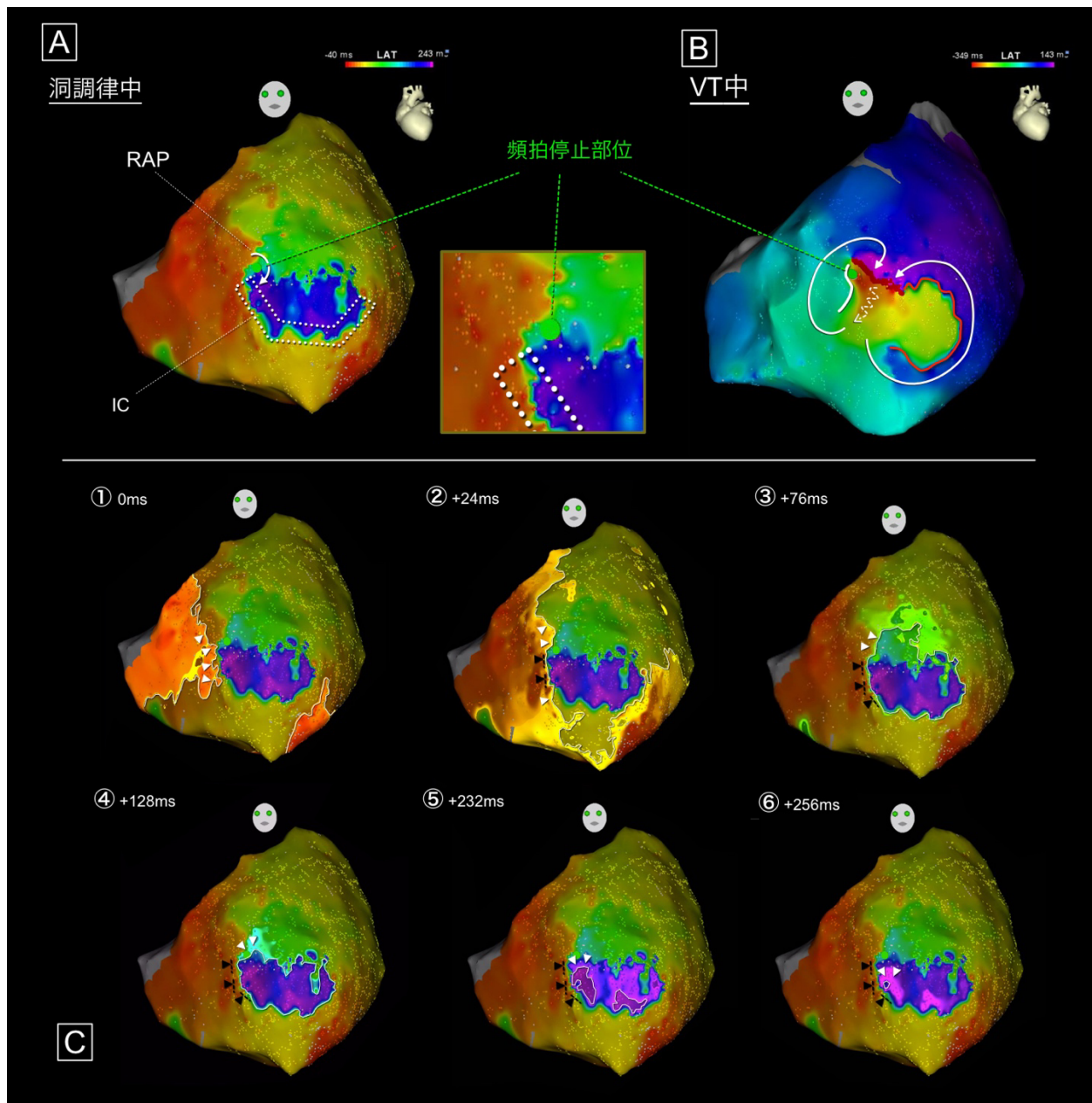


図6：虚血性心筋症を有するVT。

A. 洞調律中の機能的基質マッピング B. VT中の興奮伝播マッピング C. 洞調律中の機能基質マッピングにおける、各時相の興奮伝播部位

IC = isochronal crowding; RAP = rotational activation pattern; VT = ventricular tachycardia



**A** 洞調律中

**B** 左室ペーシングリズム中

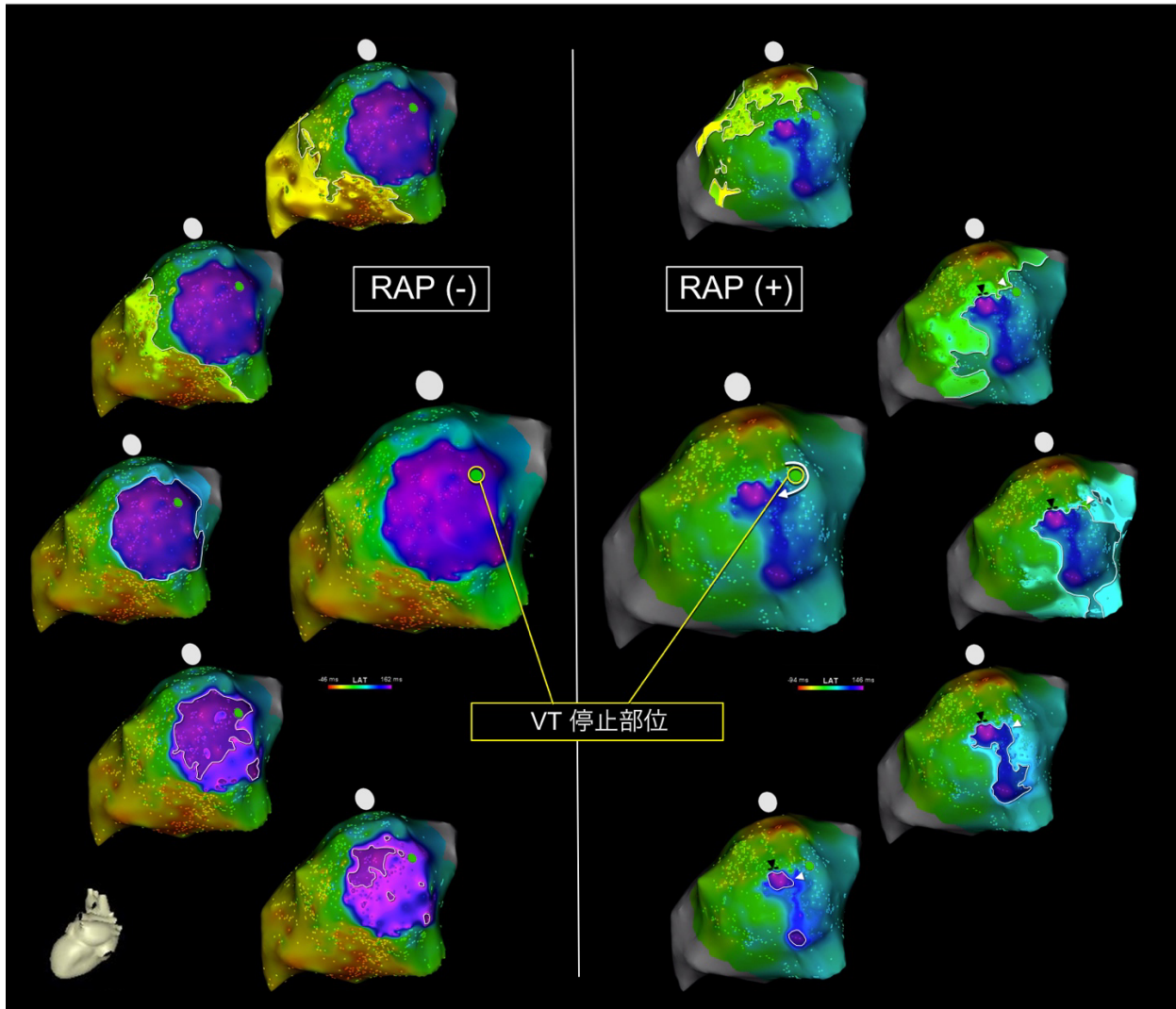


図7：異なる興奮伝播方向で記録された左室の機能的基質マッピング

A. 洞調律中に記録された機能的基質マップ B. 冠静脈洞の前室間静脈からのペーシング中に記録された機能的基質マップ

RAP = rotational activation pattern; VT = ventricular tachycardia

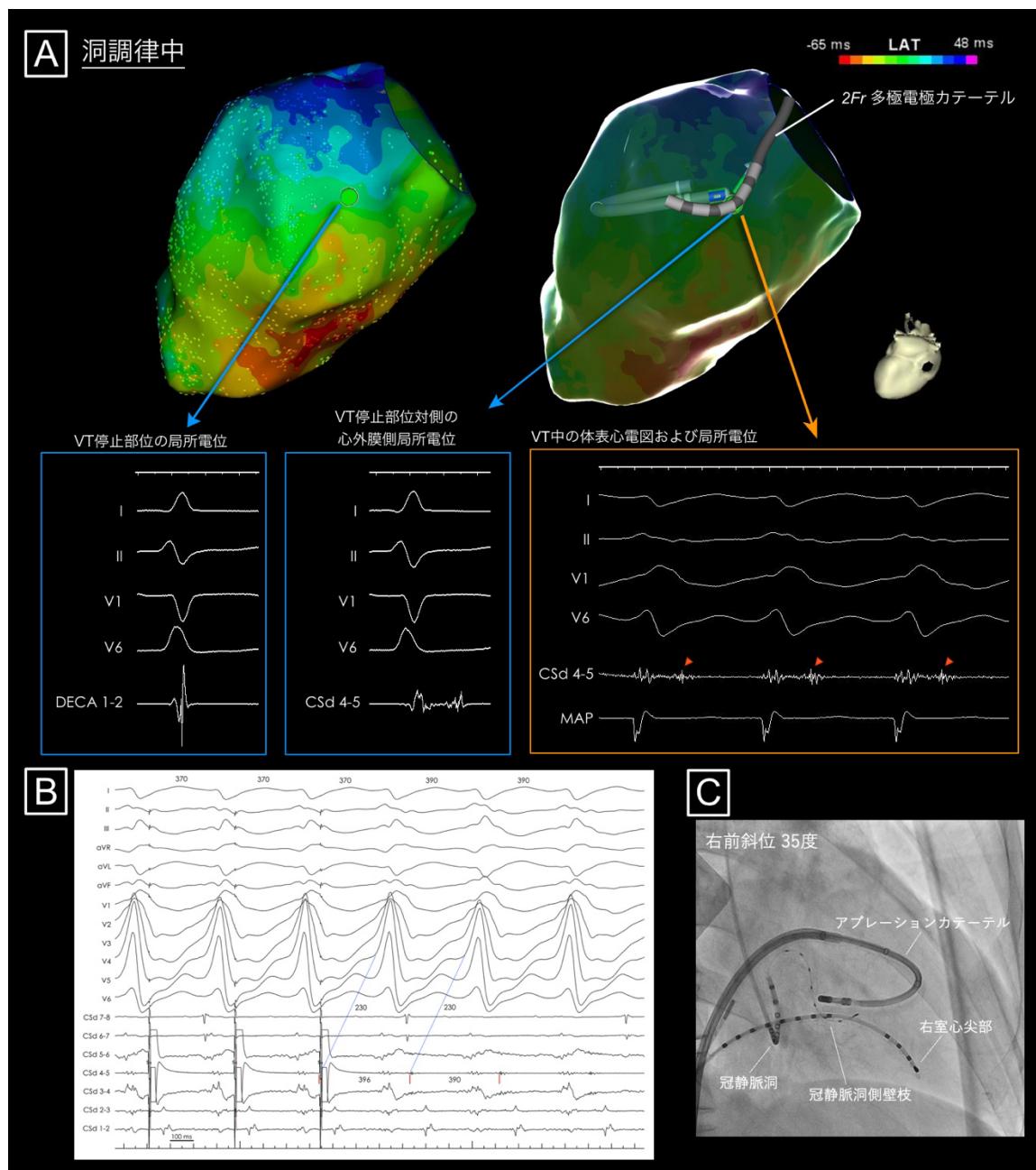


図 8 : 心外膜側に VT 緩徐伝導路を有し、心内膜側には RAP を認めなかった症例

A. 洞調律中に記録された機能的基質マッピングと、通電停止部位および心外膜側に位置した電極カテーテルで記録された局所電位波形、および同時に記録された体表 12 誘導心電図のうち I, II, V1, V5 誘導波形を提示している。DECA1-2 は左室心内膜側の側壁の電位を反映し、CS4-5 はその対側となる心外膜側の電位を反映している。 B. VT 中に心外膜側 (CSd4-5) から行われたエントレインメントペーシング。 C. VT 停止時の多極電極カテーテルおよびアブレーションカテーテルの配置位置を示した透視画像。

RAP = rotational activation pattern; VT = ventricular tachycardia

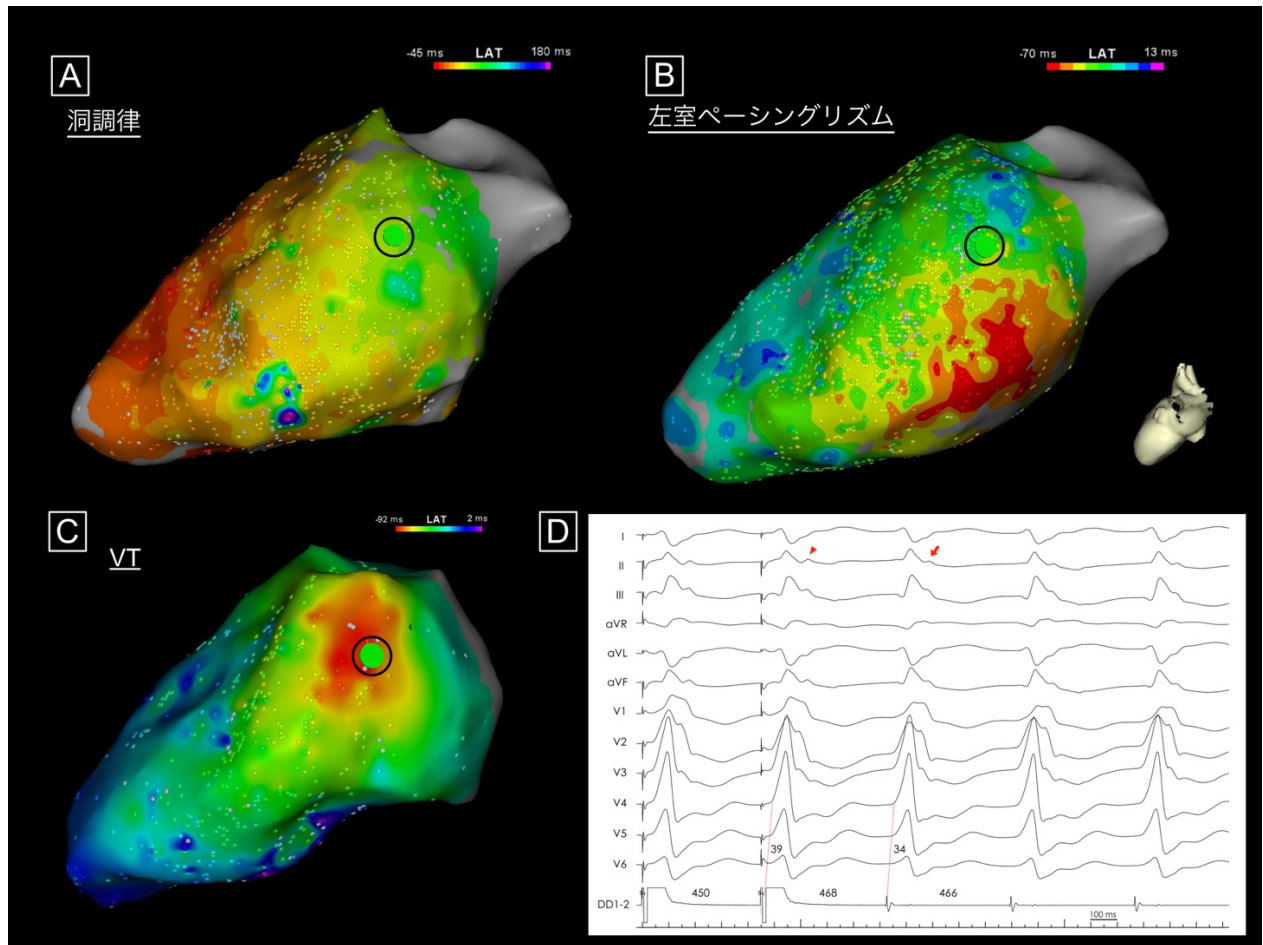


図9：VT中の左室心内膜側がアウトーループとして機能し、洞調律中および左室ペーシングリズム中の機能的基質マッピングでRAPを呈さなかった症例。

A. 洞調律中の機能的基質マッピング B. 冠静脈洞側壁枝より左室ペーシングを行いながら作成した機能的基質マッピング C. VT中の興奮伝播マッピング D. VT中の、通電成功部位から行なったエントレインペーシング中および直後の体表心電図波形。DD-1は通電成功部位の局所電位を反映している。

RAP = rotational activation pattern; VT = ventricular tachycardia

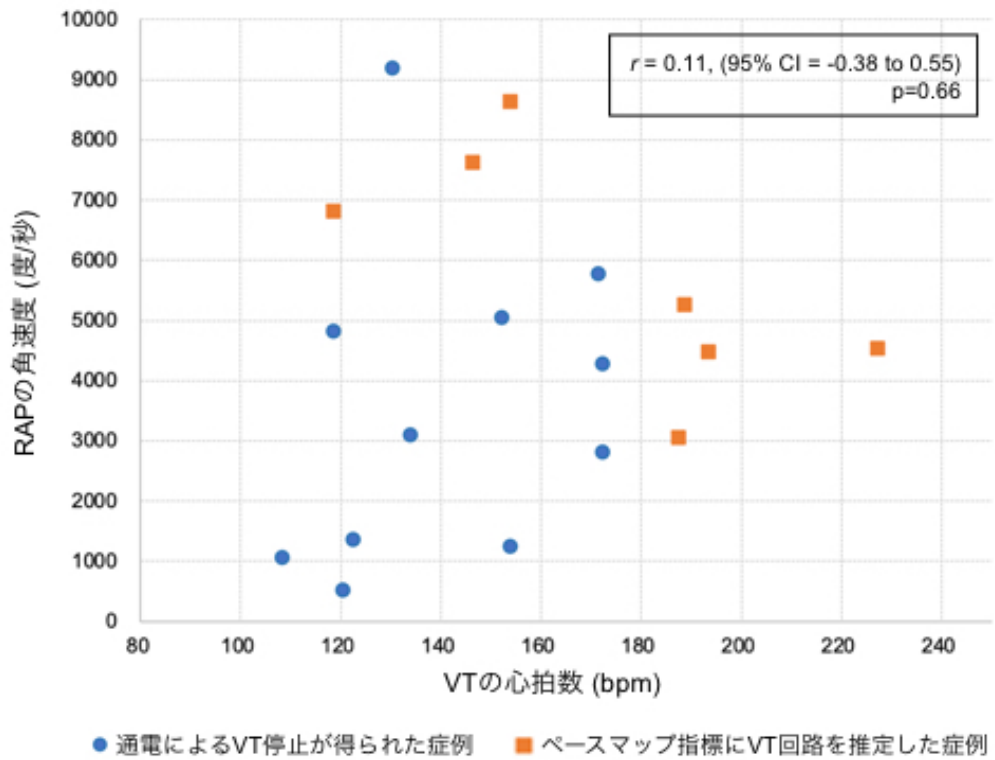


図 10 : RAP の角速度と VT の心拍数の関係性

bpm = beats per minute; RAP = rotational activation pattern; VT = ventricular tachycardia

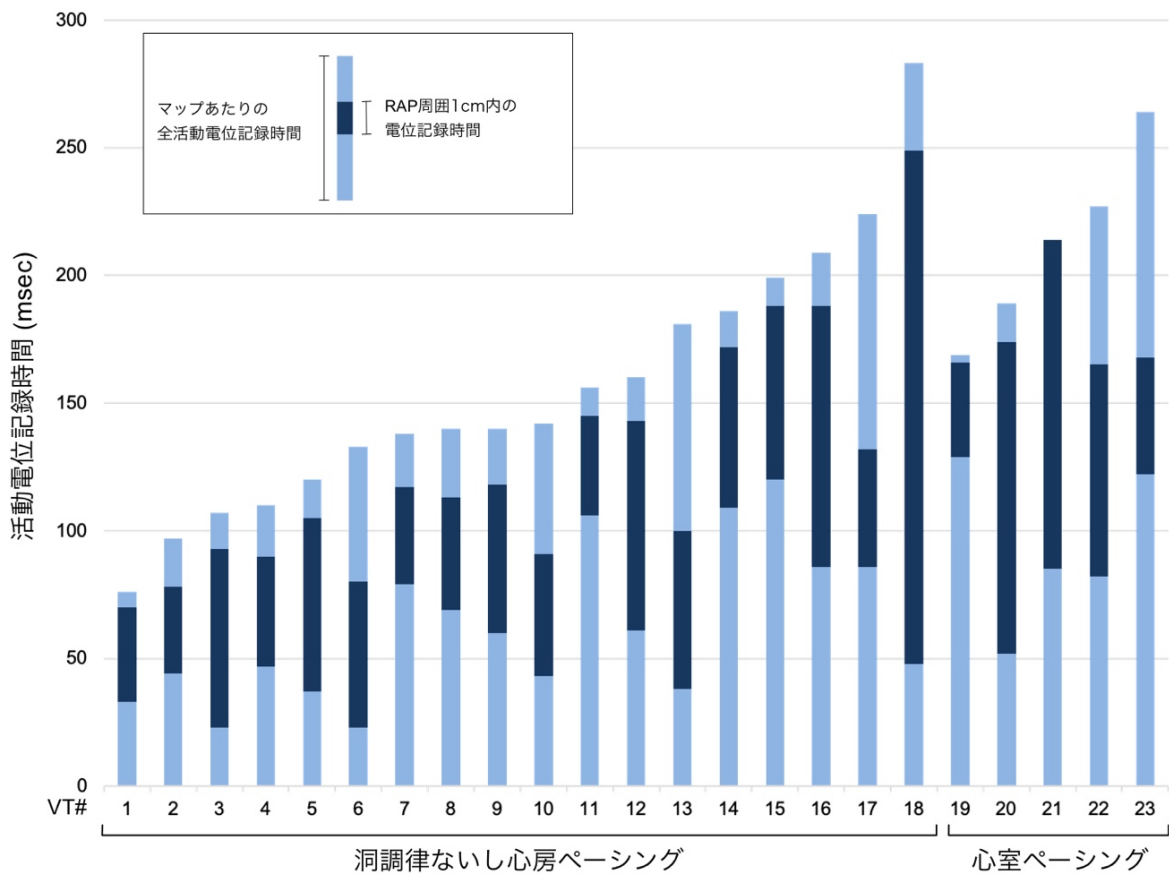
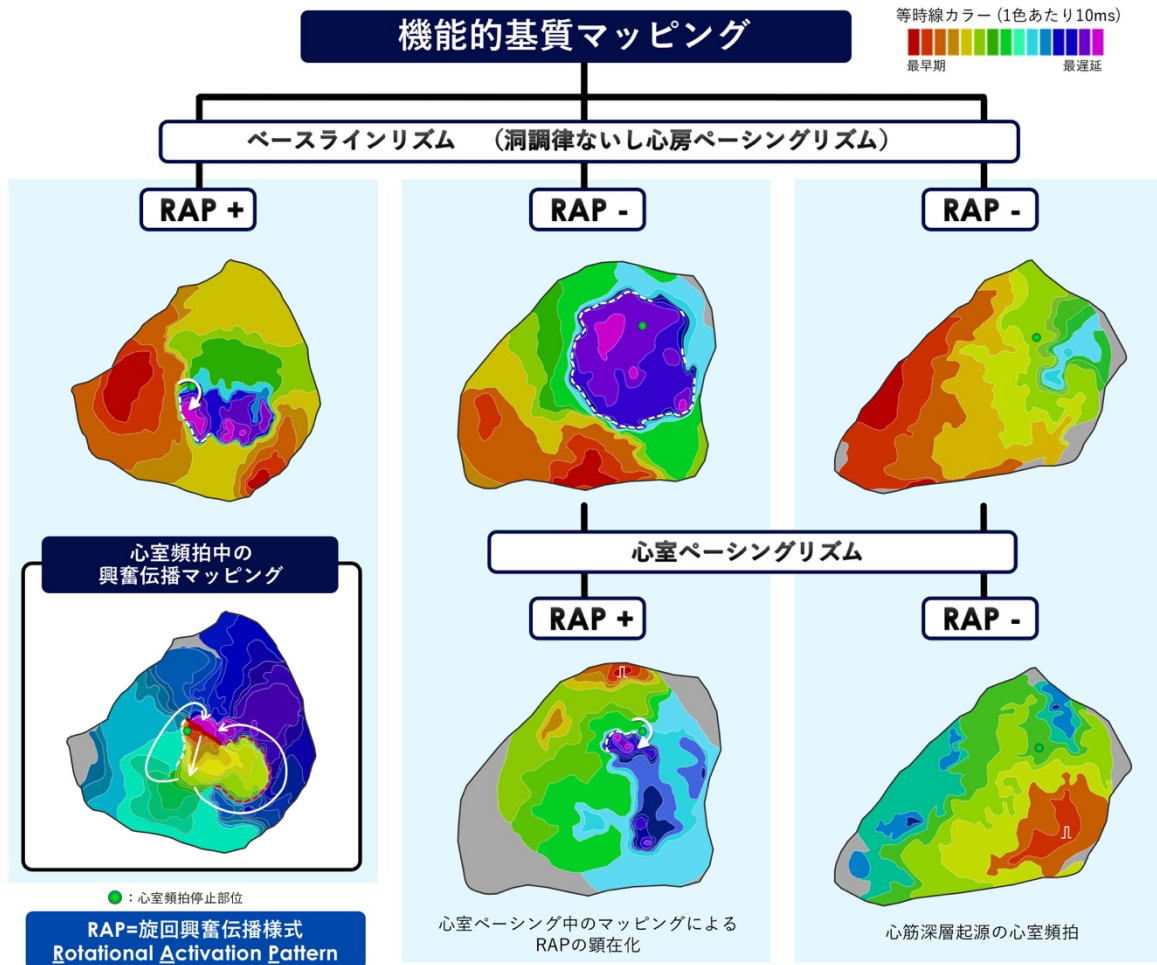


図 11 : RAP の記録された機能的基質マップにおける、全電位記録時間および RAP 周囲の電位記録時間

RAP = rotational activation pattern; VT = ventricular tachycardia



要約図：機能的基質マッピングにおける旋回興奮伝播様式 (RAP, rotational activation pattern) は、心室頻拍回路に関与している (左欄)。ベースラインリズム中にRAPを呈さない症例でも、心室ペースング中に行った機能的基質マッピングでRAPが顕在化することがあり、興奮伝播方向の違いがRAPの出現頻度に影響を与える (中央欄)。心筋中層や心外膜側の回路を有する場合には興奮伝播方向を変えた機能的基質マッピングでもRAPが出現しない可能性がある (右欄)。

## 謝辞：

本論文は、著者が筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻の在学中にまとめたものです。本論文に携わる機会を与えて下さり、ご指導・ご鞭撻を賜りました、筑波大学医学医療系循環器内科 家田真樹教授に厚く御礼申し上げます。また、本研究の発案、結果の解釈、発表、論文作成のすべてにおいて、ひとかたならぬご助言とご指導を頂いた筑波大学医学医療系循環器内科不整脈学 野上昭彦教授、筑波大学附属病院循環器内科 小松雄樹先生に心より感謝致します。

## 参考論文



## 参考論文

Rotational Activation Pattern during Functional Substrate Mapping:  
Novel Target for Catheter Ablation of Scar-related Ventricular  
Tachycardia

Masayuki Hattori, Yuki Komatsu, Qasim J. Naeemah, Yuichi Hanaki,  
Noboru Ichihara, Chihiro Ota, Takeshi Machino, Kenji Kuroki, Hiro  
Yamasaki, Miyako Igarashi, Kazutaka Aonuma, Akihiko Nogami, and  
Masaki Ieda. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Dec  
23:CIRCEP121010308. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010308.

本学位論文では、*Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* に掲載された  
上記論文を、American Heart Association からの許可を得て再利用している。