

氏名(本籍)	やま さき ひろ 山 崎 浩 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博 甲 第 6627 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Prevalence and characteristics of asymptomatic excessive transmural injury after radiofrecuency catheter ablation of atrial fibrillation (心房細動に対する左房後壁への高周波カテーテルアブレーションにより生じる合併症の頻度および患者背景因子の検討)
主査	筑波大学教授 医学博士 住 田 孝 之
副査	筑波大学教授 博士(医学) 柳 沢 正 史
副査	筑波大学准教授 博士(医学) 平 松 祐 司
副査	筑波大学講師 博士(医学) 大 川 敬 子

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

近年、薬剤抵抗性心房細動に対して、肺静脈を左心房から電気的に隔離することにより心房細動の起源を抑制し、かつ心房細動の不整脈基質を修飾する肺静脈隔離術が行なわれるようになった。高周波カテーテルや冷凍凝固など様々なエネルギー源を用いて治療を行った場合にも、通電に伴い左心房に近接して走行する食道や食道神経叢に焼灼効果が波及する結果、左房-食道瘻や食道神経叢の障害などの重篤な合併症が生じることが明らかとなった。これらの合併症を回避するための様々な試みが行なわれてきたが、通電により作成される焼灼範囲は、通電出力・通電時間・組織に接する圧力・周囲の血流速度など様々な因子の影響を受けるために、その焼灼範囲を正確に推測することが困難であり、左房後壁通電に伴う合併症を回避する有効な手法は確立されておらず、正確な合併症の発症頻度や患者背景などもいまだ十分明らかとはされていない。

本研究の目的は、心房細動に対する左房後壁への通電により生じる合併症の頻度および患者背景因子を明らかとすることである。

(対象と方法)

本前向き観察研究は、薬剤抵抗性心房細動に対する初回の拡大肺静脈隔離術を施行した連続 104 症例を対象として行った。左房後壁に対して通電を行なう際には、通電出力(最大 20W)および通電時間(最大 30 秒)を制限し、痛みの訴えや抵抗値の著明な減少(>10 Ω)が認められた場合には通電を速やかに中止した。また、食道組織温度の過剰な上昇を回避するために、左房後壁に対して繰り返し通電を行なう際には、通電毎に 50 秒以上の間隔を設けた。術中の鎮静には、消化管の蠕動運動に対する影響が小さいデクスメトミジンを用いた。術直後より、逆流性食道炎の発症を予防する目的でプロトンポンプインヒビターの内服を開始し、48 時間以内に上部消化管内視鏡により合併症の有無を評価した。症状の有無に関わらず、食道粘膜の発赤、潰瘍、左房-食道瘻、胃幽門輪の攣縮、蠕動運動の低下(16 時間以上の絶食にもかかわらず食物残渣が胃内に貯留)が認められる場合に、左房後壁に対する通電に伴う合併症とした。また、左房後壁-食道

周囲の解剖を評価するために20名で多列CTを施行した。

(結果)

- 1) 拡大肺静脈隔離術を施行した104名中、10名(9.6%)で左房後壁に対する通電が原因と考えられる合併症(食道粘膜の発赤:2名、食道潰瘍:2名、蠕動運動の低下:6名)が確認されたが、いずれの患者においても胸部不快感などの自覚症状は認められなかった。
- 2) 合併症の有無で患者の背景因子を比較したところ、合併症が認められた患者のbody mass index (BMI)は有意に低値(22 ± 0.5 vs 24.6 ± 3.4 [kg/m^2], $p < 0.05$)であり、いずれの症例においてもBMIは $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満であった。結果、BMI $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満の症例58名中、10名(17%)で合併症が認められた。
- 3) 食道潰瘍および蠕動運動の低下が認められた患者では、2週間以内に上部消化管内視鏡の再検を行ったが、全例で食道粘膜もしくは蠕動運動の低下に伴う食物残渣の貯留の改善が確認された。
- 4) アブレーションの手技に関する様々な因子(カテーテルの種類、通電エネルギー量、通電時間、術後の血清トロポニン値およびCRP値)に関しても検討を行ったが、2群間で有意な差は認められなかった。
- 5) 多変量解析では、BMI ($1 \text{ kg}/\text{m}^2$ 毎)のみが左房後壁への通電により合併症の生じる予測因子であった(オッズ比 = 0.76、95%信頼区間 0.59-0.97、 $p < 0.05$)。
- 6) 多列CTを施行した20名の検討では、BMI $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ の9例では左房と食道は心外膜脂肪を介在することなく接しており、BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ の2例でのみ左房と食道の間に心外膜脂肪が認められた。多列CTを用いて最も左房後壁と食道が近接する横断像を用いて左房後壁から食道までの距離を測定したところ、左房-食道間の距離と体重およびBMIには正相関が認められた。

(考察)

本研究は、胸部不快感や胃の膨満感などの自覚症状の有無に関わらず連続104症例で上部消化管内視鏡を行うことにより、無症候性の合併症が全体の10%、BMI $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ の症例の17%で認められ、BMIが合併症の予測因子であることを明らかにした。本研究で得られた新しい知見は、左房後壁を通電する際には欧米と同じ出力設定を用いて画一的に治療を行なうのではなく、患者のBMIに基づいた通電条件の設定が必要であることを示した点である。本研究においては、合併症の回避に有効と過去に報告された低出力かつ鎮静剤を選択しているにもかかわらず、欧米の報告(0%)と比較し、合併症が高率に認められた。その理由としては、研究対象となった欧米の患者のBMIが $29 \pm 3.7 \text{ kg}/\text{m}^2$ であったのに対し、本研究の対象患者のBMIは $24 \pm 3 \text{ kg}/\text{m}^2$ と小さいことが挙げられた。多列CTを用いた今回の解析では、BMI $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ の症例で左房-食道間の心外膜脂肪は認められなかったが、欧米の研究の対象となったBMIがより高値な患者においては、左房-食道間に心外膜脂肪が介在している可能性が高いと推測され、心外膜脂肪により熱が周囲組織に波及することが軽減された結果消化管内視鏡で観察される合併症が減少したものを推測された。本研究は、心房細動に対するカテーテル治療を受ける日本人において左房後壁に対する通電後に生じる合併症の頻度および患者の特徴を明らかにしたはじめての研究であり、欧米と比較しBMIが小さい日本人においては、より厳格な出力制限の必要性があることを明らかにした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、心房細動に対する左房後壁への高周波カテーテルアブレーションにより生じる合併症の頻度および患者背景因子を明らかとすることを目的とした研究である。104症例を対象とした前向き観察研究において、9.6%に合併症が認められることが判明した。多変量解析の結果、BMIのみが合併症の発症予測因子であること、多列CT画像解析では、左房-食道間の距離がBMIと正相関していること、などを明らかにした。これらの研究成果から、心房細動に対する高周波カテーテルアブレーションを行う際には、患者のBMI

を考慮したアプローチが必要であると結論づけた。本研究の成果は、今後の高周波カテーテルアブレーション治療を安全に施行する上で極めて重要な知見であり、一連の研究成果は国際的にも高く評価されている。

平成 25 年 1 月 9 日、博士（医学）学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。