

心房細動患者における心房構造的リモデリングはびまん性の線維化か？：高密度 voltage mapping 及び心房生検による検討

山口尊則*

心房細動の発症は線維化を中心とする心房構造的リモデリングの進行と関連する。カテーテルアブレーション時の voltage mapping によって観察される低電位領域 (low-voltage area : LVA) はこれまで局所的な線維化領域と考えられてきた。しかし、我々は心房構造的リモデリングはびまん性プロセスであり、LVA の存在はびまん性 voltage 低下の局所的な反映であるという仮説を検証した。高位右房ペーシング中に高密度 voltage mapping を行い、左房全体の bipolar voltage の低下と LVA の関係を評価した。その結果、LVA 出現の背景には左房全体のびまん性 voltage 低下があることを確認した。また、カテーテル心房生検を開発し、組織学的線維化率が生検部位および左房全体の bipolar voltage と逆相関することを示した。その後の研究により、心房構造的リモデリングの組織学的因子は線維化に先行する細胞間隙の拡大、線維化、心筋粗鬆化、心筋核密度減少の4つの因子であることを明らかにした。さらなる研究により、心房リモデリングの機序を解明するとともに、心房細動および心房心筋症に対する新たな治療標的の創出を目指す。

(心電図, 2024 ; 44 : 167-179)

Keywords

- 心房細動
- 心房生検
- カテーテルアブレーション
- 線維化
- 低電位領域

佐賀大学医学部循環器内科
(〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1-1)
*は責任者を示す

Is Atrial Structural Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation a Diffuse Fibrotic Process? : Evidence from High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy
Takanori Yamaguchi

I. はじめに

心房細動の発症と進行は心房構造的リモデリングの進行と密接に関連する。心房構造的リモデリングの組織学的評価は、心房筋検体の採取が困難であったことから、剖検例や弁膜症に対する開心術時に採取された心房検体に限られてきた。また動物実験データと併せ、構造的リモデリングの主要な組織学的背景は心筋間質の線維化(interstitial fibrosis)で

2024年1月5日 原稿受領 / 2024年3月14日 掲載承認

あると考えられてきた¹⁾。しかし、これまで臨床医が一般に診療する非弁膜症性心房細動での構造的リモデリングの組織学的検証はほとんどなされてこなかった。そのため、おそらく線維化を主とする構造的リモデリングの進行は、さまざまな指標を用いて評価されてきた。構造的リモデリングの最も一般的な指標は左房サイズであるが、カテーテルアブレーション時に用いる electroanatomic mapping による電位データはより精密な指標と考えられてきた^{2)~4)}。とくに、あるカットオフ値以下(一般的に bipolar voltage < 0.5 mV) で心房に局所的に出現する低電位領域(low-voltage area : LVA)は局所的な線維化領域と考えられてきた^{2)~6)}。LVAの存在とその程度が心房細動アブレーション後の心房不整脈再発の強力な予測因子であることは、多くの先行研究により明らかである^{2)~6)}。この局所的な線維化領域と考えられてきたLVAこそが、心房細動を維持する「心房細動基質」であるという前提でLVAを標的とした追加的アブレーションの有効性も数多く報告されてきた^{7)~13)}。さらに、一部の研究施設で心房ガドリニウム遅延造影心臓MRI(LGE-MRI)により心房の線維化領域と想定されるlate gadolinium enhancement(LGE)を同定する研究が行われ、LGEが局所的に出現すること、さらにLGEの局在や程度がLVAの局在や心房細動アブレーション後の再発と関連することが報告された^{6), 14)}。これらの知見から心房構造的リモデリングは局所的に進行する不均一(heterogenous)なプロセスであり、その組織学的背景はこれまで線維化であると考えられてきた。一方、剖検例を用いた組織学的解析では、右房および左房の異なる部位で線維化率に差がなかったことから、線維化の進行はびまん性(diffuse)のプロセスであることが示唆された¹⁵⁾。この矛盾を解決するため、我々は高密度 voltage mappingを用いて心房全体の bipolar voltage と LVA の関係を電気生理学的に再評価した。また、心房生検の手法を開発し、これまで報告されていなかった bipolar voltage と組織学的線維化の関係を検証した¹⁶⁾。

II. Global LA voltage と regional LA voltage の関係

我々は Grid 型電極(Advisor HD Grid mapping catheter: Abbott)を用いてカテーテルアブレーションを行った140例の非弁膜症性心房細動症例(AF群)および13例の左側副伝導路症例(コントロール群)において高位右房ペーシング中に左房の高密度 voltage map を作成し、左房平均 voltage として global LA voltage (V_{GLA}) および左房を前壁、中隔、roof、下壁、後壁、側壁の6区画に分割した領域別平均 voltage として regional LA voltage (V_{RLA}) を算出した(図1)。AF群は V_{GLA} に基づき四分位群に分類した(Q1-Q4群)。その結果、Q4からQ1へ四分位の低下とともに、全ての領域において V_{RLA} が同等に低下することを示した。また、Q4群とコントロール群の V_{GLA} および V_{RLA} に差はなく、Q4群における構造的リモデリングは bipolar voltage が低下するほどには進行しておらず、Q4群の V_{GLA} は最大値と考えられた。

III. Bipolar voltage の分布

各四分位群および control 群の全ての bipolar voltage のヒストグラムを作成した(図2A)。全ての群においてそのヒストグラムは低電位側(左側)に偏った非正規分布を示し、四分位の低下とともに低電位側への偏りが強くなった。しかし、一貫して単峰性の分布は明瞭に維持された。もし、bipolar voltage の低下が局所的に出現するものであれば、明瞭な単峰性分布が維持されないと考えられる。したがって、本ヒストグラムからも bipolar voltage の低下はびまん性のプロセスであることが示唆された。また、density curve と cumulative probability curve は Q4 群とコントロール群で酷似していることから、やはり Q4 群は AF 群でありながら bipolar voltage に影響が生じるほど構造的リモデリングが進行していない群と考えられた(図2B)。

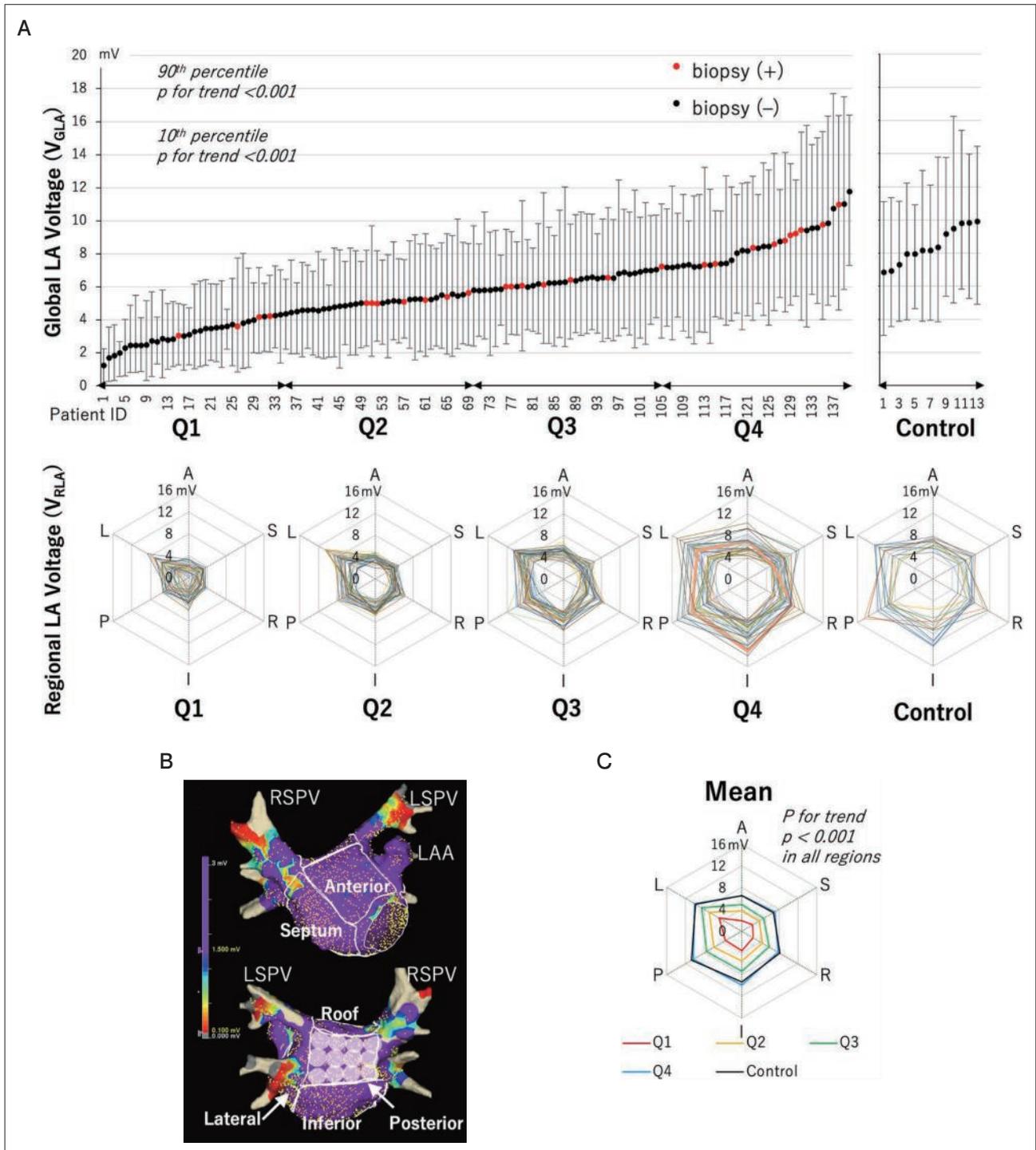


図1 心房細動(AF)群とコントロール群の global LA voltage (V_{GLA}) の分布

A: Q1~Q4は V_{GLA} に基づく AF群の四分位群を示す. 赤い点は心房生検を施行した症例, 黒い点は非生検症例を示す. レーダーチャートは, 各四分位群およびコントロール群の全患者における左房6領域の領域別平均 voltage (V_{RLA}) をプロットしたものである.

B: 各 V_{RLA} を算出するために左房を6つの解剖学的領域に分割した. 後壁の白いタグは直径1 cmで, これらの白いタグを参照として各1 cm²の領域における最大 voltage を選択し, その平均値として V_{GLA} および V_{RLA} を算出した.

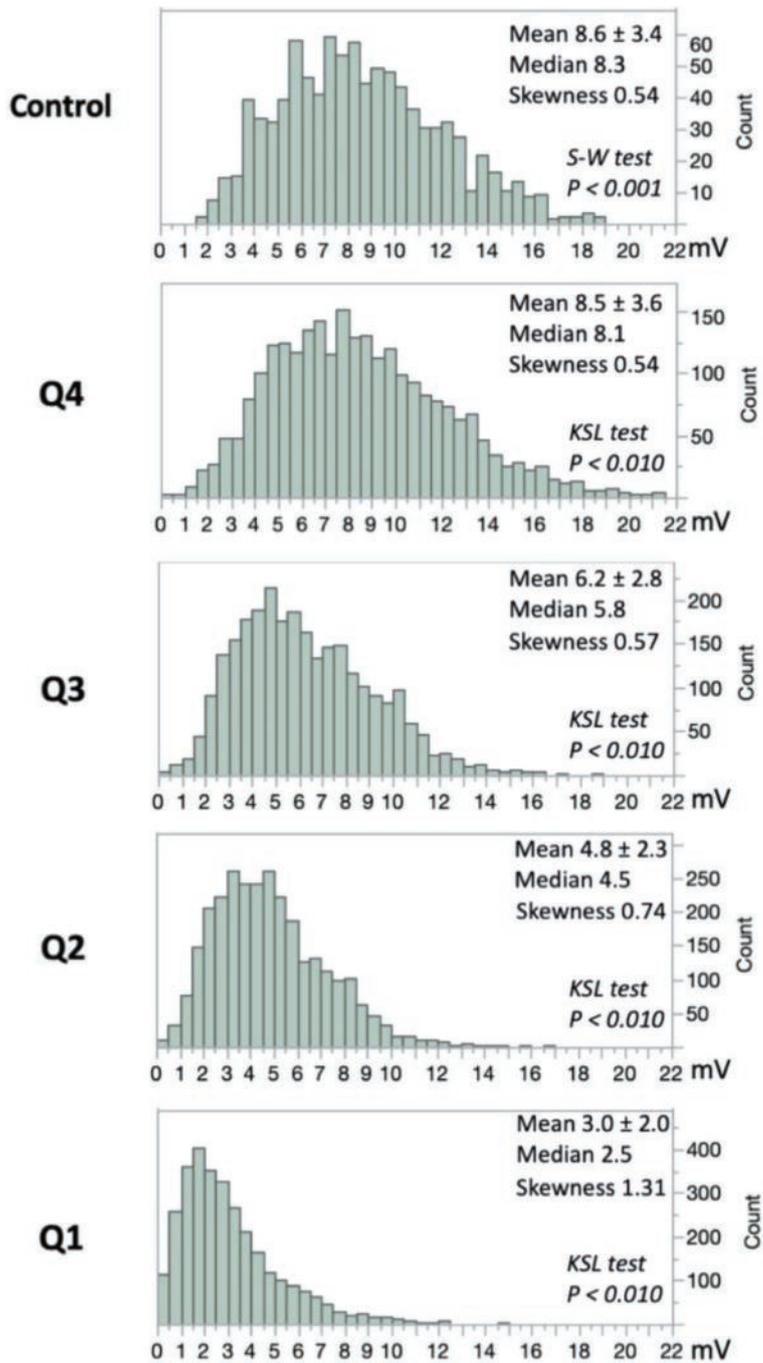
C: レーダーチャートは各四分位群およびコントロール群の V_{RLA} の平均値を示す. V_{RLA} は四分位が低下するにつれてすべての領域で同等に減少した. Q4群とコントロール群の V_{RLA} はすべての領域で同程度であった.

LA: 左房, LAA: 左心耳, LSPV: 左上肺静脈, RSPV: 右上肺静脈,

A: 前壁, S: 中隔, R: ルーフ, I: 下壁, P: 後壁, L: 側壁

[文献16より引用]

A



B

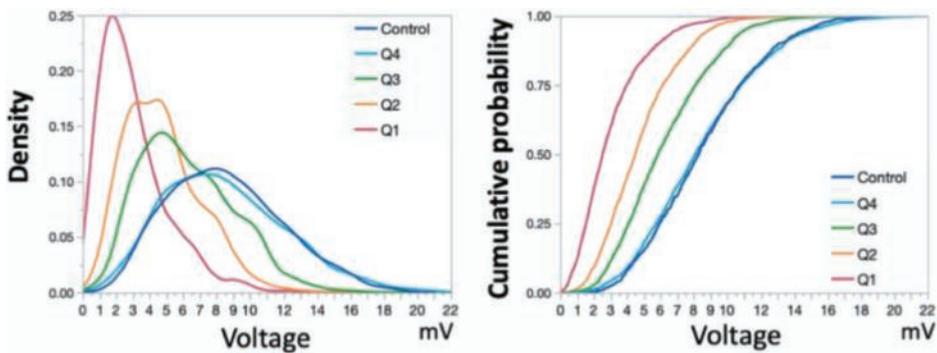


図 2

各四分位群とコントロール群における全 bipolar voltage の分布

A:各ヒストグラムは、合計 2,999(Q1), 2,832 (Q2), 2,645(Q3), 2,492(Q4), および 931 個(コントロール)の bipolar voltage で構成される。全ての群においてそのヒストグラムは低電位側(左側)に偏った非正規分布を示し、四分位の低下とともに低電位側への偏りが強くなるが、一貫して単峰性の分布は維持された。

B:各四分位群とコントロール群の density curve と cumulative probability curve を示す。

KSL : Kolmogorov-Smirnov Lilliefors,

S-W : Shapiro-Wilk

[文献 16 より引用]

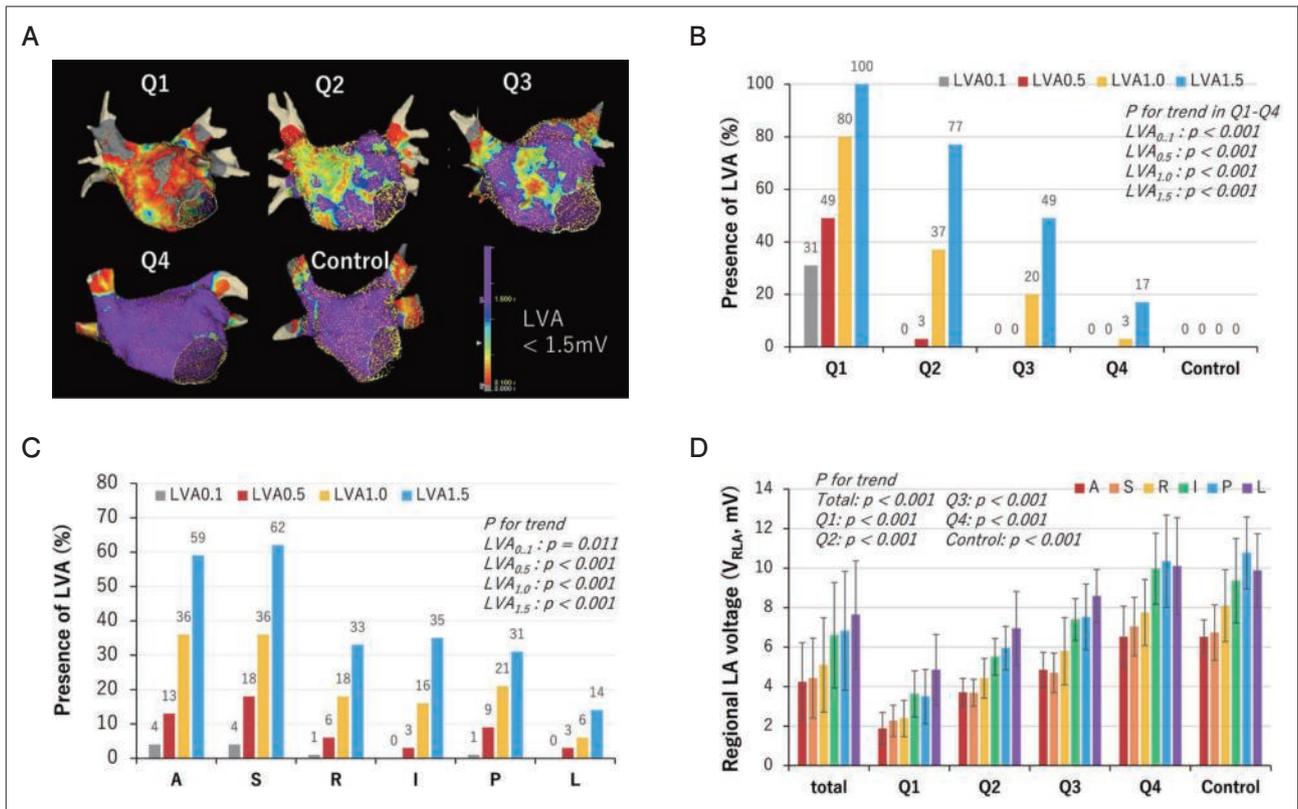


図3 各四分位群およびコントロール群における低電位領域(LVA)の出現頻度

- A: 各四分位群およびコントロール群の voltage マップの例. LVAは < 1.5 mVと定義した.
- B: 異なる voltage カットオフにおける各群における LVA の存在確率. LVAはどのカットオフでも四分位が下がるにつれて、また voltage カットオフが高くなるにつれて増加した. コントロール群では 1.5 mVのカットオフでも LVAは確認されなかった.
- C: 領域別の LVA 存在確率は、どの voltage カットオフでも、前壁、中隔、ルーフ、下壁、後壁、側壁の順に減少した.
- D: 領域別平均 voltage (V_{RLA})はどの四分位群でも同じ順序で増加し、対照群でも同じ傾向が観察された. 前壁、中隔はその他の領域の $2/3$ 程度の値を示した.

LA: 左房, LVA: 低電位領域

[文献 16 より引用]

IV. LVAの出現と V_{GLA} の関係

次に LVA を < 1.5 mV, < 1.0 mV, < 0.5 mV, < 0.1 mV の 4 つの定義で評価した(それぞれ $LVA_{1.5}$, $LVA_{1.0}$, $LVA_{0.5}$, $LVA_{0.1}$). どの定義を用いても V_{GLA} に基づく四分位群が低下するに従い LVA の出現頻度が増加した(図 3A, B). とくに, $LVA_{0.5}$, $LVA_{0.1}$ はほぼ Q1 群にのみ出現した. また, どの定義を用いても LVA は前壁, 中隔に多く出現し, 下壁, 後

壁, 側壁では出現頻度が低かった(図 3C). これらのデータは, LVA は前壁および中隔に局所的に出現しやすいが, その背景には V_{GLA} の低下, すなわち左房全体の voltage 低下があることを示している. それではなぜ LVA は前壁や中隔に局所的に出現しやすいのであろうか. 左房の各領域の平均 voltage である V_{RLA} を各四分位群およびコントロール群で評価したところ, 構造的リモデリングが進行していない Q4 群やコントロール群でも前壁・中隔

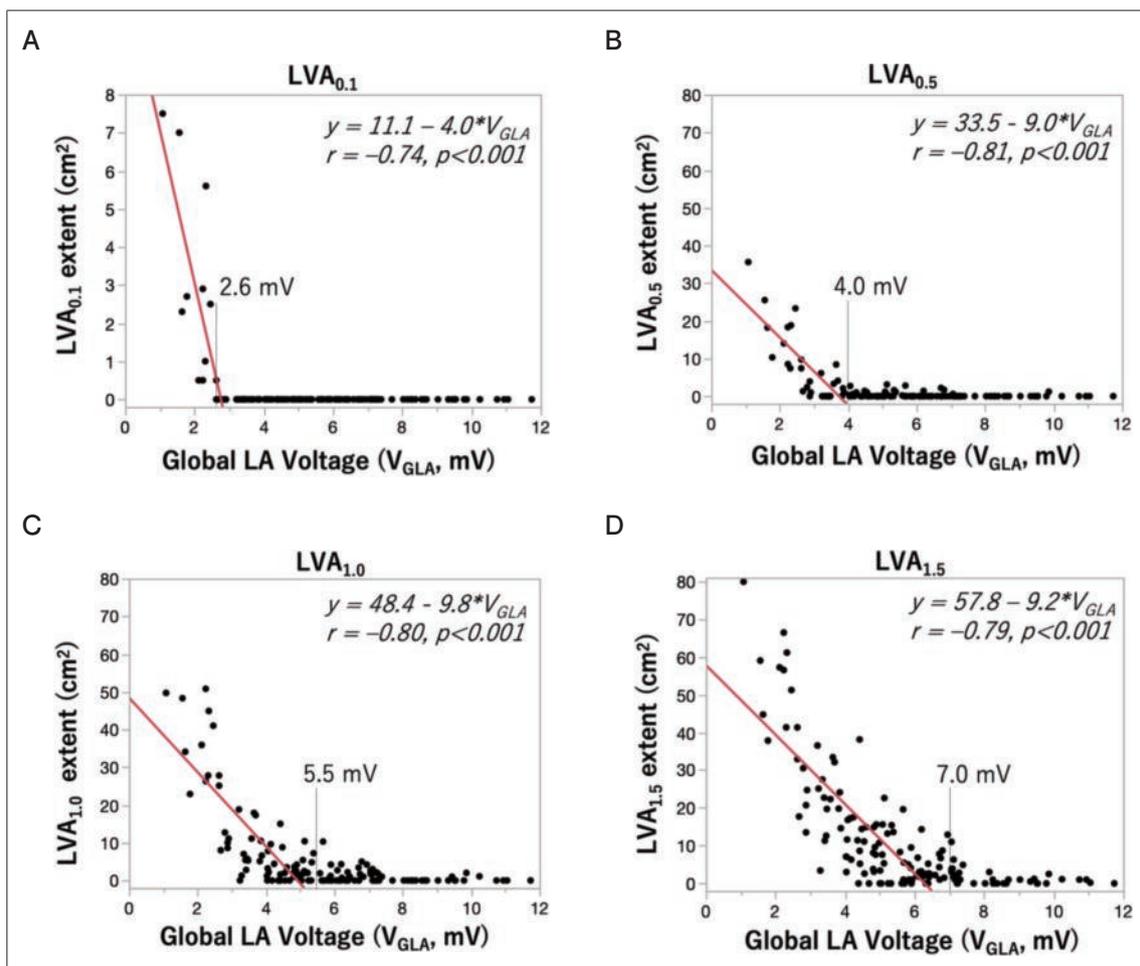


図4 Global LA voltage (V_{GLA}) と LVA の総面積の関係

異なる voltage カットオフ (A は 0.1 mV, B は 0.5 mV, C は 1.0 mV, D は 1.5 mV) における V_{GLA} と LVA 総面積の関係を示す。各点は各患者のデータを示す。LVA は V_{GLA} がある閾値 (LVA_{0.1}, LVA_{0.5}, LVA_{1.0}, LVA_{1.5} に対して、2.6, 4.0, 5.5, 7.0 mV) 以下になると出現した。この閾値以下の V_{GLA} と LVA の総面積との間には逆の直線相関を認めた。

LA : 左房, LVA : 低電圧領域

[文献 16 より引用]

の V_{RLA} は後壁・下壁・側壁の V_{RLA} の 2/3 程度であることが明らかになった (図 3D)。すなわち、前壁・中隔は元来 voltage が低い領域であることが示された。したがって、左房全体の voltage 低下とともに、最も voltage の低い前壁・中隔から優先的に LVA が出現するという機序が明らかになった。前壁に LVA が出現しやすい理由として、大動脈による圧迫などの局所的ストレスがこれまで提唱されてきた^{17), 18)}。しかし本研究により、その可能性は低いと思われた。

また V_{GLA} を横軸に LVA の総面積を縦軸にプロットしたところ、LVA がどのような定義であれ、 V_{GLA} がある一定値以下になると LVA が出現し (例えば LVA_{0.5} の場合 V_{GLA} が 4.0 mV 以下に低下すると LVA が出現する)、LVA の総面積と V_{GLA} が逆相関することが明らかになった (図 4)。つまり LVA の出現機序は、LVA だけが局所的に voltage が低下しているのではなく、左房全体のびまん性 voltage 低下が前壁や中隔など元来电位の低い領域に局所的に反映

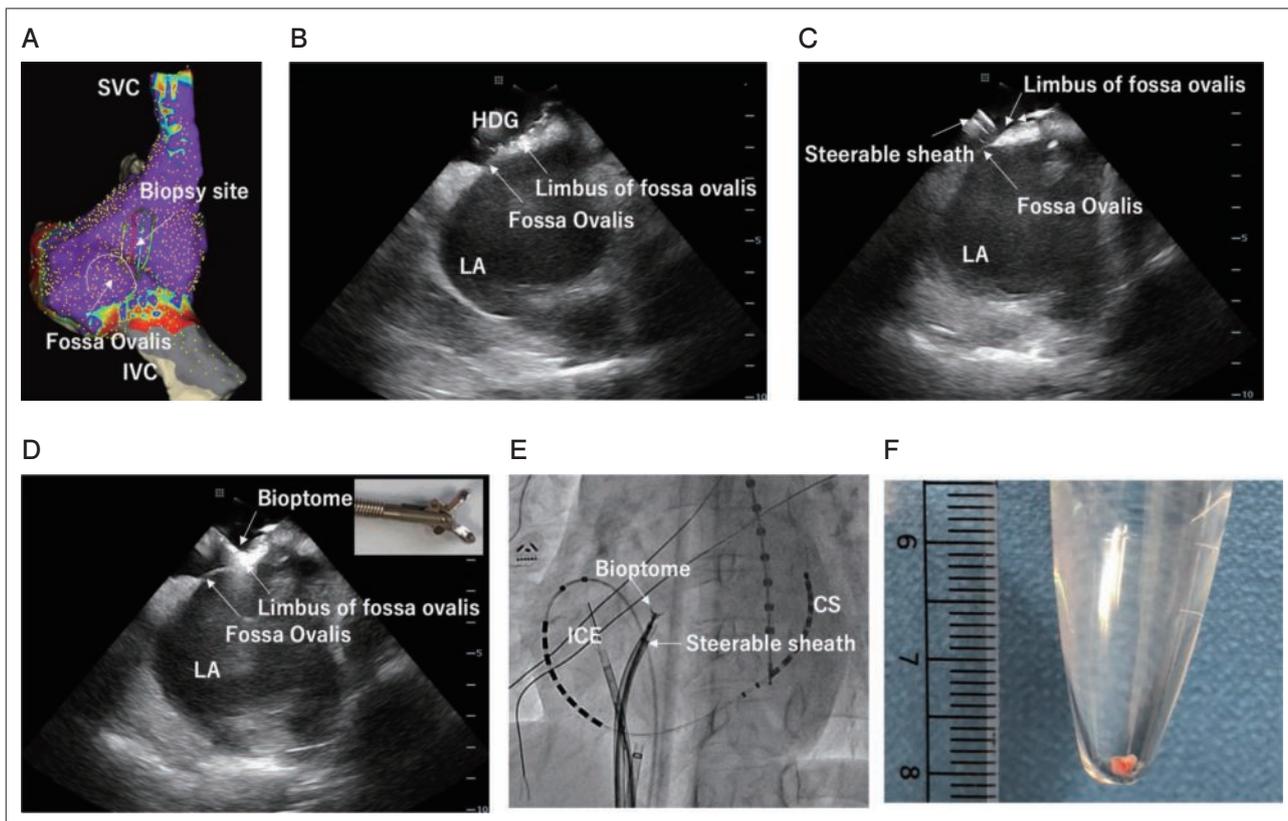


図5 右房中隔生検と生検部位 voltage の評価

A : 生検部位を含む右房中隔の voltage map の例. Grid型 mapping電極(GMC)の位置が生検部位である.

B : GMCが卵円窩縁(Limbus of fossa ovalis)に配置されていることを示す心腔内エコー(ICE)画像.

C : 卵円窩縁の生検部位近傍にロングシース(steerable sheath)を留置したことを示すICE画像.

D : シースを介して生検部位に生検鉗子(bioptome)を留置した状態を示すICE画像.

E : ICE, ロングシース, 生検鉗子の位置を示す左前方斜位からの透視像.

F : 2 mmサイズの生検サンプルの例.

CS : 冠状静脈洞, LA : 左心房, SVC : 上大静脈, IVC : 下大静脈

[文献16より引用]

されていることが明らかとなった. この結果は, 剖検例での心房の線維化率が左房・右房ともに部位による差がないという報告と一致する¹⁵⁾.

V. 心房生検の開発と組織学的評価

心房構造的リモデリングがびまん性であるならば, どの領域から心筋を採取してもサンプリングエラーを伴わず心房全体の構造的リモデリングを組織学的に類推することができる. 心室筋においては, 壁厚と生存心筋量が心室の unipolar および bipolar

voltage と関連し, 線維化の進行により生存心筋量(残存心筋量)が減少することで voltage が直線的に低下することが報告された¹⁹⁾. 当初, 我々もびまん性の voltage 低下は組織学的線維化による残存心筋の減少であると考えた. これを心房において検証するため, 厳正な倫理審査を経た上で右房中隔の卵円窩縁(Limbus of Fossa Ovalis)から心房筋検体を採取する「心腔内超音波ガイド下カテーテル心房生検術」を開発した(図5). 本研究では140例中28例において心房生検による組織学的評価を行った. 生

検に伴う合併症は認めず、また所要時間も10分以内であった。各症例の生検サンプルにはさまざまな程度の線維化が観察され、線維化率の定量評価を行った(図6)。その結果、右房生検部位のbipolar voltageおよび左房 V_{GLA} はともに生検サンプルの線維化率と逆相関を認めた。また生検部位 voltageは左房 V_{GLA} と正の相関を示した¹⁶⁾。これにより、線維化は心房における voltage低下の組織学的要因の1つであること、またびまん性の voltage低下は右房および左房ともに生じることを確認した。

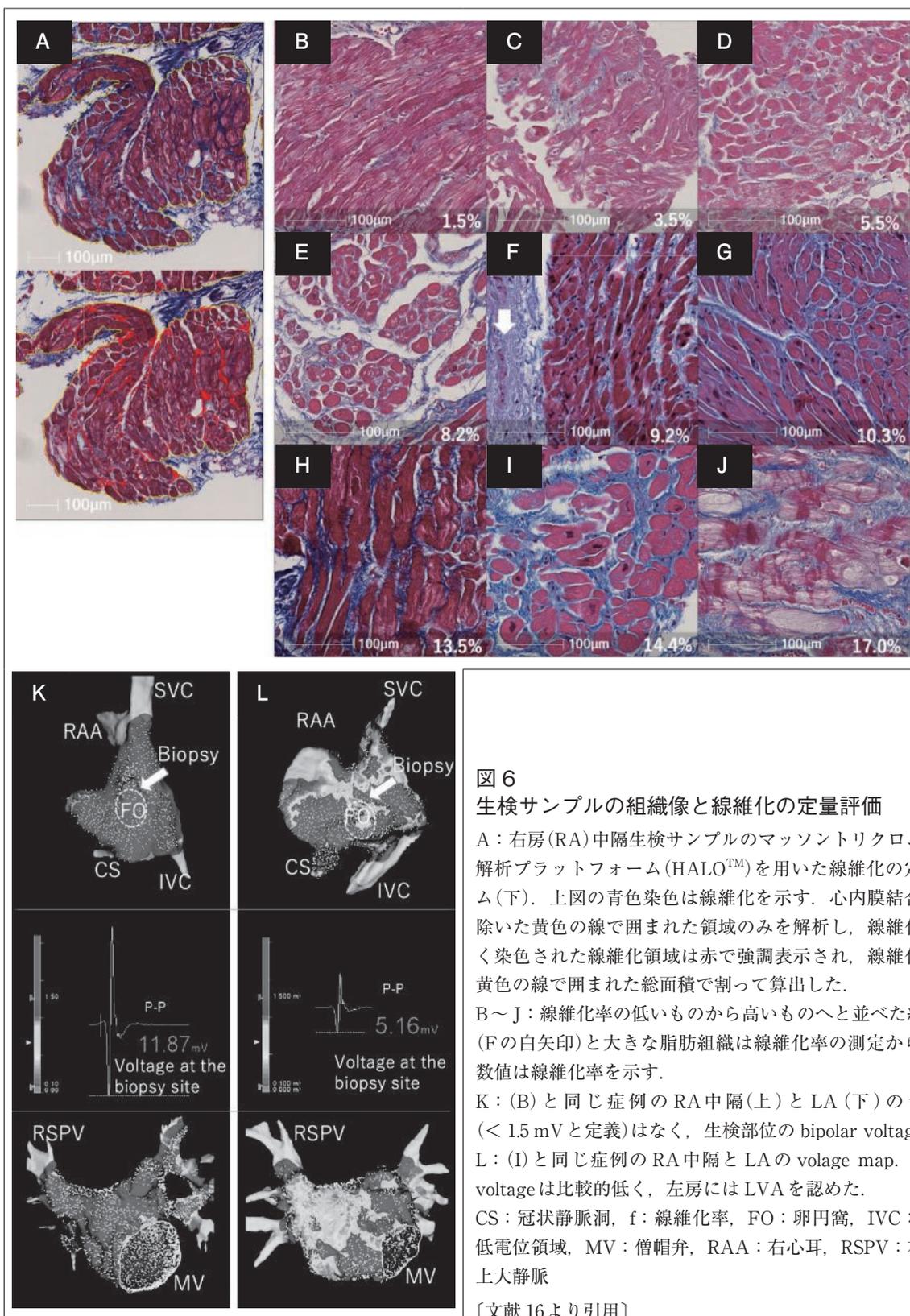
VI. 構造的リモデリングと関連する組織学的因子

当初、組織学的評価は線維化率のみに着目していた。しかし、明らかな線維化を伴っていないが voltageが高度に低下する症例を経験した。そこで、線維化以外にも構造的リモデリングに関する重要な組織学的因子があるという仮説を立てた。心房生検を行った心房細動症例の中でアミロイド沈着を認めた症例(13例)を除く230例において、線維化率以外に、細胞間隙率、心筋粗鬆化率、心筋細胞核密度(心筋細胞数の指標)、心筋サイズ、脂肪組織率、心筋錯綜配列の程度を定量解析した²⁰⁾。これらの組織学的因子と左房 V_{GLA} および生検部位 voltageとの関連を解析した結果、線維化以外にも、細胞間隙の拡大、心筋粗鬆化、心筋細胞数の指標である心筋細胞核密度の減少が voltage低下と独立して関連する組織学的因子であることを明らかにした(図7)。これらの4つの組織学的変化により単位容積あたりの心筋量(筋原線維の密度)が減少し、voltageが低下すると考えられる。また心筋細胞核密度の低下に伴い、心筋細胞肥大(心筋サイズの増大)が生じることも明らかになった²⁰⁾。この代償的な心筋細胞肥大の結果、心筋の拡張・収縮不全が生じることが予想される。また細胞間隙の拡大、線維化、心筋粗鬆化は V_{GLA} の低下に伴い出現する局所的なslow conduction zoneの程度と関係すること、細胞間隙の拡大がfractionated electrogramの出現と関係することも明らかにした。またアミロイド沈着症例はQ1群に

相当する程度にびまん性に voltageが低下していることも確認した²⁰⁾。

VII. LVAに対するアブレーションの臨床的意義

従来、LVAは局所的な線維化領域の指標であり、心房細動を維持するための心房細動基質として機能する可能性があることが報告されてきた^{3)~13)}。実際、心房細動アブレーションにおけるLVAに対する追加的アブレーションは洞調律維持率を改善することも報告されてきた^{7)~13)}。一方、本研究により心房構造的リモデリングはびまん性の組織学的変化が背景にあり、LVAはその局所的な反映にすぎないことが明らかとなった。それでは、LVAに対する追加的アブレーションがなぜ洞調律維持率を改善したのであろうか。この疑問を解決するため、我々は左房のびまん性 voltage低下と肺静脈隔離術後のマクロリエントリー性心房頻拍の誘発性についての検討を行った。その結果、 V_{GLA} の低下が進行し、 < 0.1 mVまたは < 0.5 mVなどより厳しいカットオフ値でLVAが出現するようになると(Q1群に相当する)、このLVA内にマクロリエントリー性心房頻拍の成立に必要な必須緩徐伝導路(critical isthmus)が出現し、マクロリエントリー性心房頻拍が高率に誘発されることが明らかになった^{16), 20)}。つまりLVAは心房細動基質ではなくマクロリエントリー性心房頻拍の基質として機能することが明らかになった。したがって、LVAに対する追加的アブレーションは、心房細動に合併するマクロリエントリー性心房頻拍の基質を予防的に焼灼していた可能性が高いと考えられた。それでは、心房頻拍基質アブレーションとしてLVAに対する予防的アブレーションを行うべきだろうか? 現時点で明確な根拠はないが、追加的アブレーションに伴う心房機能の低下や医原性心房頻拍の出現を防ぐため、筆者らは現時点で予防的なLVAアブレーションは行わず、マクロリエントリー性心房頻拍が誘発された場合にのみ、心房頻拍の非誘発性をエンドポイントとしてcritical isthmusが共在するLVAに対する局所的または線状焼灼を



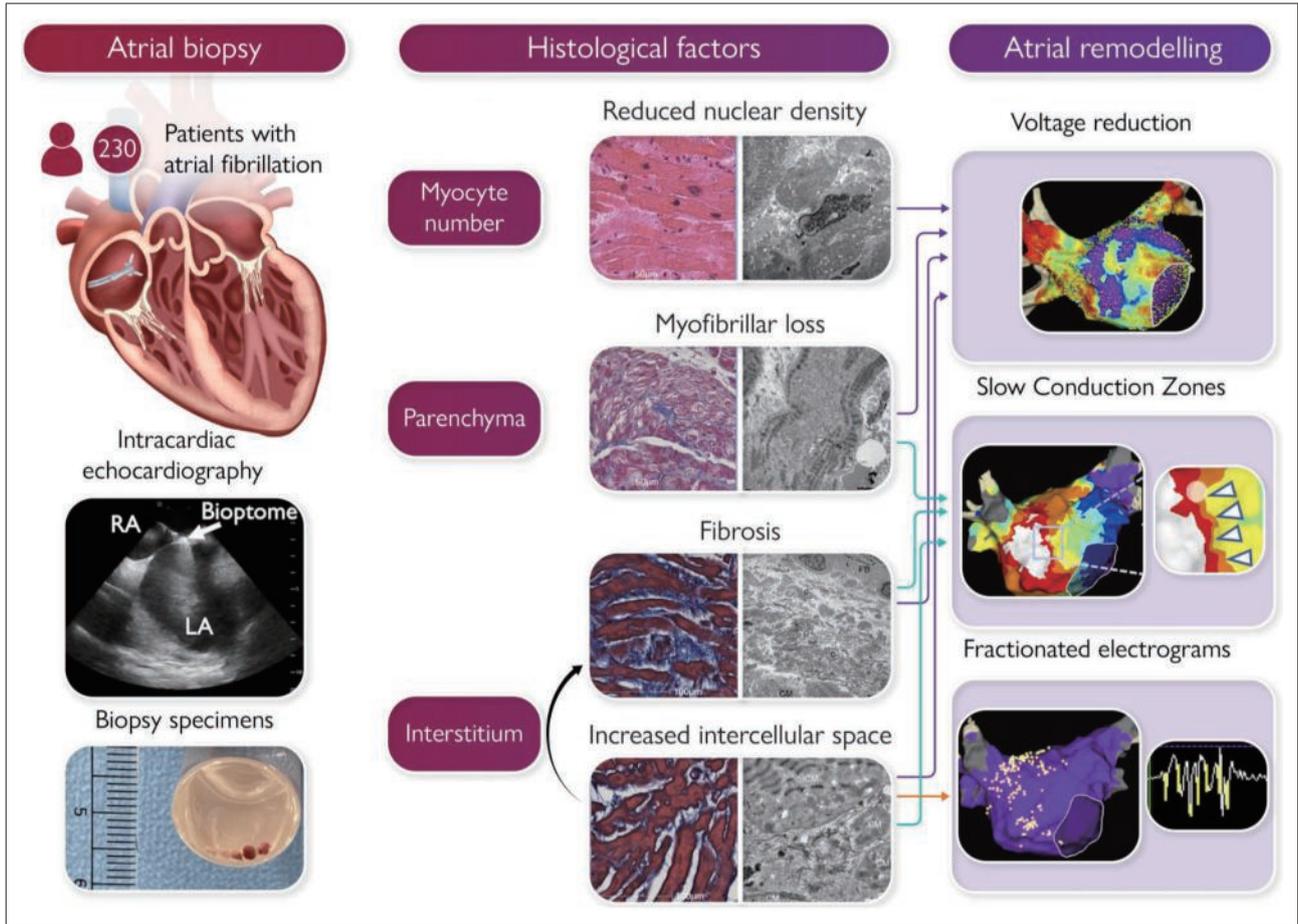


図7 心房細動患者における心房構造的リモデリングに関連する組織学的因子

カテーテル心房生検により230例の心房細動症例の組織学的評価を行った結果、electroanatomic mappingによって評価される心房構造的リモデリングと関連する組織学的因子は心筋細胞間隙の増大とそれに続く線維化(心筋間質の変化)、心筋粗鬆化(心筋実質の変化)、および心筋核密度(心筋細胞数の指標)の減少であった。

[文献20より引用]

行う方針としている。

VIII. まとめ

「非弁膜症性心房細動における心房構造的リモデリングの過程は局所的かびまん性か?」という重要なリサーチクエスチョンに対して、我々は高密度 voltage mapping を詳細に解析することにより心房構造的リモデリングはびまん性のプロセスであること、そしてLVAの出現はびまん性 voltage 低下の局所的な反映であることを明らかにした。また心房生検の手法を開発し、心房 voltage 低下の組織学的

要因として線維化の進行が関与することを世界で初めて確認した¹⁶⁾。さらに局所的に出現するLVAはマクロリエントリー性心房頻拍の基質であることも確認した。その後の研究で、線維化のみならず、細胞間隙の増大、心筋粗鬆化、心筋核密度の減少の4つの組織学的因子が心房のびまん性 voltage 低下と関連することを明らかにした(図8)²⁰⁾。我々はこれまで、心房に局所的に出現するLVAやslow conduction zone, fractionated electrogramsなどの電気生理学的特徴を観察したとき、その局所において構造的リモデリングが進行しているものと考えて

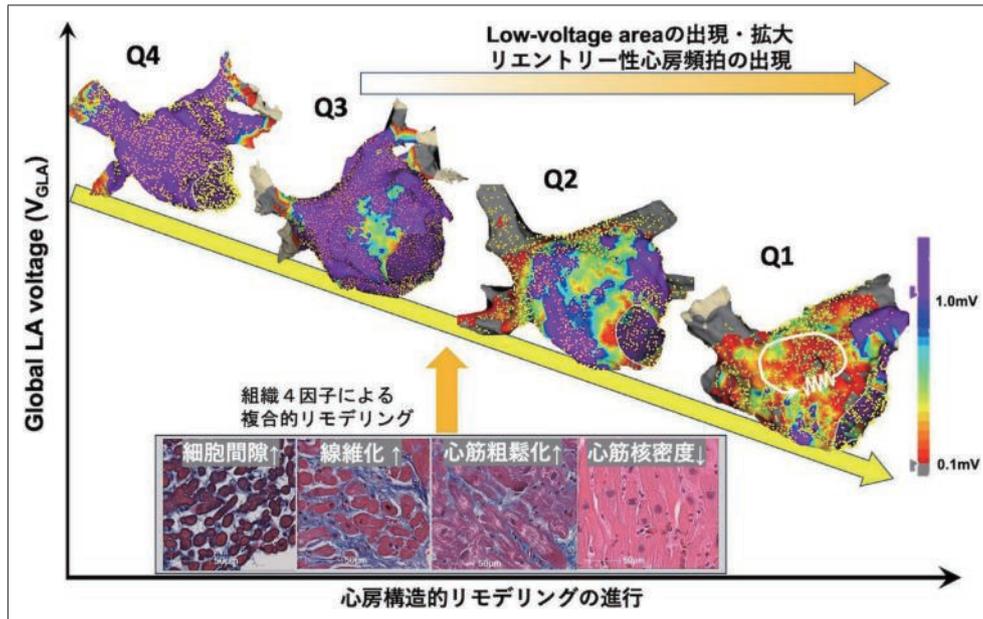


図8 心房構造的リモデリングの進行過程

組織学的変性に伴う心房心筋量の減少の結果、残存心筋量の統合的指標である bipolar voltage はびまん性に低下する。このプロセスは global LA voltage (V_{GLA})の低下で表現され、Q4群からQ1群へ進行していく。 V_{GLA} の低下に伴いLVA (本図では $< 1.0\text{ mV}$ と定義)が出現し拡大していく。Q1群では、局所伝導遅延や伝導ブロックが出現し、それを基質とするマクロリエントリー性心房頻拍を高率に合併する。主に4つの組織学的因子、すなわち細胞間隙の拡大、線維化、心筋粗鬆化、心筋核密度減少が複合的に構造的リモデリングを進行させる。

きた。しかし心房リモデリングはびまん性のプロセスであることから、electroanatomic mapping上の不均一性(heterogenicity)は心筋の壁厚や筋束の走行などの局所構造の差により生じるものと考えられる²¹⁾。心筋生検にはいわゆるサンプリングエラーという最大の課題があるが、非弁膜症性心房細動例における心房構造的リモデリングが右房を含めてびまん性の過程であることが明らかになったことから、右房中隔からの心房生検により心房全体の組織学的変性を推測することができると考えられる。今後、さらに詳細な組織学的評価やゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームなどのマルチオミックス解析を行うことで、心房リモデリングのメカニズムを解明し、心房細動や心房心筋症の新たな治療戦略の創出を目指したい。

付記

本論文は第23回鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成による日本不整脈心電学会論文賞受賞論文をもとに総説としてまとめたものである。

利益相反・研究財源

著者はアボットメディカルジャパンより謝礼を受領している。また著者は、当時、アボットメディカルジャパン、日本光電工業株式会社、日本メドトロニック、日本ライフライン株式会社、ボストン・サイエンティフィック・ジャパン、株式会社フィデスワンの支援による佐賀大学医学部先進不整脈治療学講座にも所属していた。本研究は、JSPS科研費JP21K08056および一般財団法人 藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会による助成により実施された。

受賞論文

Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, Nakashima K, Fukui A, Hirota K, Ishii Y, Shinzato K, Osako R, Tahara M, Kawano Y, Kawaguchi A, Aishima S, Takahashi N, Node K : Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process : Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy. *J Am Heart Assoc*, 2022 ; 11 : e024521. doi : 10.1161/JAHA.121.024521.

〔文 献〕

- 1) Nattel S, Burstein B, Dobrev D : Atrial remodeling and atrial fibrillation : Mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008 ; 1 : 62-73
- 2) Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. : Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation : an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 285-292
- 3) Miyamoto K, Tsuchiya T, Narita S, et al. : Bipolar electrogram amplitudes in the left atrium are related to local conduction velocity in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*, 2009 ; 11 : 1597-1605
- 4) Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nagamoto Y, et al. Long-term results of pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation : an analysis in regards to substrates and pulmonary vein reconnections. *Europace*, 2014 ; 16 : 511-520
- 5) Masuda M, Fujita M, Iida O, et al. : Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2018 ; 257 : 97-101
- 6) Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. : Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2009 ; 119 : 1758-1767
- 7) Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. : Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014 ; 7 : 825-833
- 8) Kottkamp H, Berg J, Bender R, et al. : Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA) : A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016 ; 27(1) : 22-30
- 9) Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, et al. : Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016 ; 27 : 1055-1063
- 10) Yang G, Yang B, Wei Y, 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
- 11) Schreiber D, Rieger A, Moser F, et al. : Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas : Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017 ; 28 : 971-983
- 12) Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. : Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation : a randomized study. *Europace*, 2018 ; 20 : 1766-1775
- 13) Huo Y, Gasper T, Schonbauer R, et al. : Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evid*, 2022 ; 1(11)
- 14) Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. : Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation : the DECAAF study. *JAMA*, 2014 ; 311 : 498-506
- 15) Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. : Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 58 : 2225-2232
- 16) Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, et al. : Atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation is a diffuse fibrotic process : evidence from high-density voltage mapping and atrial biopsy. *J Am Heart Assoc*, 2022 ; 11 : e024521
- 17) Nakahara S, Yamaguchi T, Hori Y, et al. : Spatial Relation Between Left Atrial Anatomical Contact Areas and Circular Activation in Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016 ; 27 : 515-523
- 18) Hayashida S, Nagashima K, Kurokawa S, et al. : Formation of low-voltage zones on the anterior left atrial wall due to mechanical compression by the ascending aorta. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021 ; 32 : 2275-2284
- 19) Glashan CA, Androulakis AFA, Tao Q, et al. : Whole human heart histology to validate electroanatomical voltage mapping in patients with non-ischaemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Eur Heart J*, 2018 ; 39 : 2867-2875
- 20) Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, et al. :

Histological validation of atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2023 ; 44 : 3339-3353

21) Pashakhanloo F, Herzka DA, Ashikaga H, et al. :

Myofiber Architecture of the Human Atria as Revealed by Submillimeter Diffusion Tensor Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016 ; 9 : e004133

Is Atrial Structural Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation a Diffuse Fibrotic Process? : Evidence from High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy

Takanori Yamaguchi

Department of Cardiovascular Medicine, Saga University

Development of atrial fibrillation (AF) is closely associated with the progression of atrial structural remodeling. Fibrosis is considered a hallmark of structural remodeling, resulting in a substrate vulnerable to AF. Low-voltage areas (LVAs) identified in the left atrium (LA) by bipolar voltage mapping during catheter ablation have been considered local fibrosis. However, we hypothesized that voltage reduction in the atria is a diffuse process and that the presence of LVAs reflects a global voltage reduction. High-density bipolar voltage mapping was performed during high right atrial pacing to evaluate the relationship between bipolar voltage reduction in the whole LA and LVA. The results confirmed that the presence of LVAs reflects diffuse voltage reduction of the whole LA. We also developed atrial biopsy and demonstrated that the extent of fibrosis was inversely correlated with both bipolar voltage at the biopsy site and global LA voltage. Subsequent studies have revealed that histological correlates of atrial structural remodeling include increased intercellular space preceding fibrosis, fibrosis, myofibrillar loss, and decreased nuclear density. Further analysis of the process of atrial remodeling will help to elucidate the pathogenesis of AF and atrial cardiomyopathy and develop new therapeutic targets.

Keywords : Atrial fibrillation, Biopsy, Catheter ablation, Fibrosis, Low-voltage area