

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16071

研究課題名（和文）カテーテルアブレーションが心房周囲脂肪および脂肪浸潤に及ぼす経時的変化

研究課題名（英文）Changes in Epicardial Adipose Tissue and Left Atrial Wall Substrate after Ablation for Atrial Fibrillation

研究代表者

渡邊 隆大（WATANABE, Ryuta）

日本大学・医学部・専修医

研究者番号：70899129

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：心臓周囲脂肪（EAT）が心房細動（AF）の原因の1つと考えられている。本研究ではカテーテルアブレーション（CA）前後の心臓周囲脂肪（EAT）および心房への脂肪浸潤経時的変化をCT画像で解析した。CAを施行したAF74例の、術前と術1年後のCT画像を用いて、EAT容量、CT値および心房筋のCT値を測定した。AF非再発群ではEAT容量は減少し、AF再発例ではEAT容量は増加した。心臓全体でのEATのCT値と心房筋のCT値は、非再発群・再発群ともに経時的に変化は認められなかった。CA後のリズム（AF、洞調律）がEATに影響していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会を迎えた本邦では、脳塞栓症、心不全、認知症の発症や死亡率上昇に寄与する心房細動（AF）が増加し、AFパンデミック時代を迎えている。AFに対するカテーテルアブレーション治療の予後改善効果が認められているが、その効果は不完全である。本研究では、従来検証されていない、AFの原因の一つとされる心臓周囲脂肪（EAT）および心房への脂肪浸潤の経時的変化をCT画像で解析した。本結果より、カテーテルアブレーション術後1年間の洞調律・AFのリズムがEATに影響を与えることを明らかにした。EATを減少させる新たな治療戦略がAF予防につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To investigate whether sinus rhythm (SR) maintenance after catheter ablation (CA) for atrial fibrillation (AF) provides favorable effects on epicardial adipose tissue (EAT) volume and quality, as well as left atrial (LA) fatty infiltration, multidetector CT was performed within 1 week before and 1 year after ablation. We also evaluated EAT volume, CT attenuation of EAT, and LA wall CT attenuation. A total of 74 AF patients (67±10 years, 54 males) who had undergone CA were included in the study. AF recurrence was observed in 10 patients 1 year after CA. In the non-recurrence group, the EAT volume decreased significantly from before ablation to after CA. Conversely, in the recurrence group, the EAT volume increased significantly from before ablation to after CA. There was no significant difference in the CT attenuation of the whole EAT between the time points before and after CA in both groups. It was suggested that postoperative SR and AF induce temporal changes in EAT.

研究分野：医歯薬学

キーワード：カテーテルアブレーション 心房細動 心臓周囲脂肪 脂肪浸潤

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた本邦において、心房細動(AF)は増加の一途を辿っている。AFは致死合併症である脳塞栓症、心不全や認知症の発症、死亡率の上昇に寄与している。これらAF関連合併症の予防は喫緊の課題である。現在、カテーテルアブレーションは最も予後改善効果が期待できる治療として注目されているが、その治療効果は未だ不完全である。本研究では、従来の研究では検証されていない術前後のメタボリック症候群やAFの病因として知られる心房周囲脂肪や心房への脂肪浸潤の経時的変化に着目した。本研究は、アブレーション治療におけるpitfallに着眼しており、今後の治療に重要なデータを生み出す可能性が十分にある。

### 2. 研究の目的

病初期である発作性AFに対するカテーテルアブレーションの有効性と安全性は確立されているが、心房筋障害(リモデリング)が進行した持続性AFに対するアブレーション後の再発率が高い。代表者は従来から、リモデリングの主因として、メタボリック症候群や心臓周囲脂肪(epicardial adipose tissue: EAT)や心房壁への脂肪浸潤に着眼しており、術前CTで測定されたEAT量は強力な再発因子であることを明らかにしている。しかしながら、術後の食生活や日常活動量によるこれらの経時的変化と再発の関係は明らかでない。本研究では、アブレーション前後に、体組成、バイオマーカー、心臓CTのEAT量、心房壁CT値を測定する。各種パラメータの経時的変化と術後再発を評価し、術後の生活習慣が再発に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は、前向き観察研究である。日本大学病院において、高周波カテーテルアブレーションを行うAF患者74人を対象とする。対象患者に対しては、外来受診時に術前及び術後12か月後までの診療情報取得の同意を得る。アブレーション2週間前に術前検査として、血液検査、単純・造影CT検査、心エコー検査、体組成測定を行う。入院時には、身体所見、内服状況などの病歴、各種検査所見を取得する。

カテーテルアブレーションは、3次元マッピングシステムであるCARTO3を用いて、通常のプロトコール通り、拡大肺静脈隔離術を行う。カテーテルアブレーション後に、生活習慣を改善させるためガイドラインに則って、栄養指導・運動指導および内服加療を導入する。カテーテルアブレーション術後12ヶ月後に身体所見、内服状況、各種検査(血液検査、単純・造影CT検査、心エコー検査、体組成測定)を取得する。また、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月追跡し、AF再発の有無をイベント心電図、ホルター心電図で評価する。

本研究では術前と術12か月後のCT画像を3D医用画像処理ワークステーション(Ziostation 2、ziosoft社)を用いて、心臓周囲全体と左房EATの容積とCT値を測定する(図1)。さらに心房壁のCTのdensityを示すHounsfield unit(HU)値を測定することにより、心房筋への脂肪浸潤の程度を客観的に評価する(図2)。

図1 Ziostation 2を用いた左房周囲のEATの測定方法

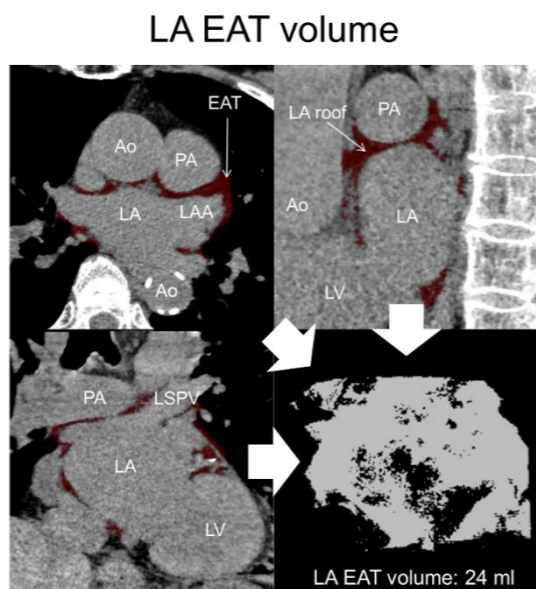


図1 左上下、右上:

Ziostation2を用いて、胸部単純CTで心臓周囲の-200~-50HUの部分を実質と定義し、赤く表示する。

図1 右下図:

EATを三次元再構築し、その容積を測定する。

Ao: 大動脈、EAT: 心臓周囲脂肪、LA: 左心房、LA roof: 左房天蓋部、LSPV: 左上肺静脈、LV: 左室、PA: 肺動脈

図 2：左心房壁の CT 値の測定

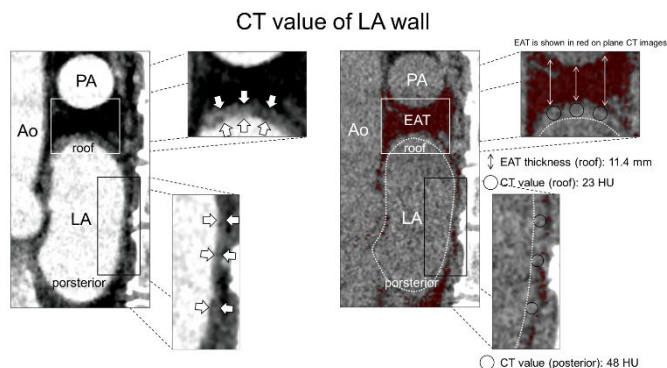


図 2 左：  
Ziostation2 を用いて造影 CT 画像から、左心房壁の厚みを測定する。

図 2 右：  
Ziostation2 上では、造影 CT と単純 CT とを fusion が可能である。この機能を用いて、単純 CT で心房壁の CT 値を測定する。

Ao：大動脈、EAT：心臓周囲脂肪、LA：左心房、LA roof：左房天蓋部、LA posterior：左房後壁、LSPV：左上肺静脈、LV：左室、PA：肺動脈

また、体組成計 (TANITA MC 780MA-N、TANITA 社) を用い、体重、筋肉量、体脂肪量を測定し、食生活や日常活動量を客観的に評価する。さらに、フォローアップ期間中に副次評価項目である、MACE (総死亡、非致死性の心筋梗塞、脳梗塞) 出血合併症の有無を電子カルテの記録より取得する。

これらのデータを最終年度に AF 再発者と非再発者の特徴について記述統計を用い比較し、またイベント発生までの時間より生存曲線を描画し、どのような差があるかを検討する。また、イベントの予測因子となる項目等について回帰分析を用いて検討する。

#### 4. 研究成果

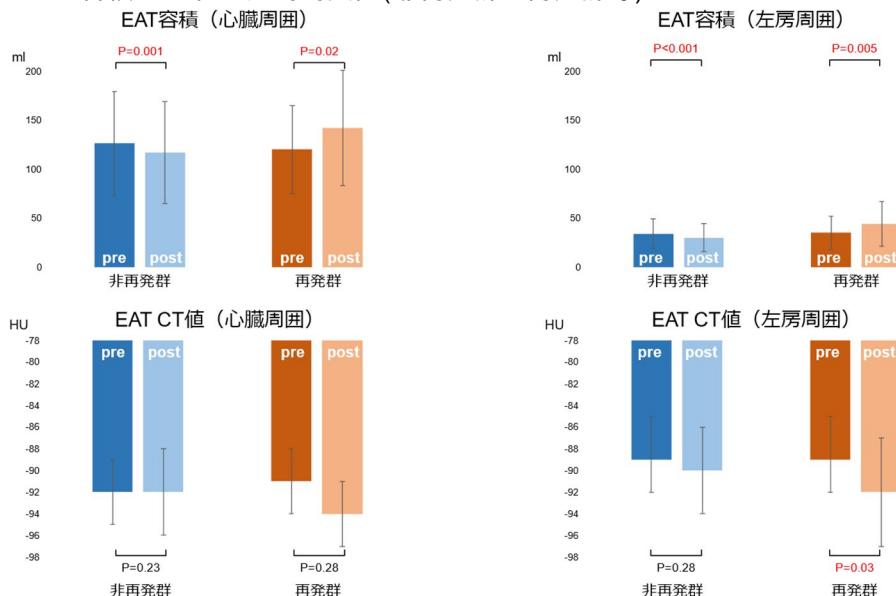
PVI を施行した 74 症例 (67 ± 11 歳、発作性 AF40) のうち、術 1 年後までに 10 症例の再発が認められた。患者背景と術前検査より測定した EAT の容積 (心臓周囲・左房周囲)、EAT の質 (CT 値)、左房壁の CT 値、バイオマーカーには、再発予測因子は認めなかった (表 1)。

表 1：非再発群と再発群での術前パラメーターの比較

	非再発 n=64	再発 n=10	P value
年齢, (歳)	67 ± 10	66 ± 16	0.61
男性	46 (72%)	8 (80%)	0.72
発作性心房細動	35 (55%)	5 (5%)	1.00
BMI: body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.4	23.7 ± 2.5	1.00
体脂肪率 (%)	23.5 ± 8.0	26.5 ± 6.9	0.29
心不全	9 (14%)	3 (30%)	0.35
高血圧	34 (53%)	7 (70%)	0.50
糖尿病	19 (30%)	1 (10%)	0.27
脳卒中/一過性脳虚血発作	8 (13%)	0 (0%)	0.59
CHADS <sub>2</sub> score	1.5 ± 1.2	1.4 ± 0.8	0.86
左室駆出率 (%)	63.5 ± 8.2	64.4 ± 8.4	0.75
左房容積 (ml)	66 ± 20	72 ± 31	0.39
E/e'	11 ± 4	10 ± 4	0.51
EAT 容積：心臓周囲 (ml)	126 ± 53	120 ± 45	0.75
EAT CT 値：心臓周囲 (HU)	-92 ± 3	-91 ± 3	0.47
EAT 容積：左房周囲 (ml)	34 ± 15	35 ± 17	0.85
EAT CT 値：左房周囲 (HU)	-89 ± 4	-89 ± 4	0.91
左房心筋壁厚：左房天蓋部 (mm)	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.9	0.80
左房心筋壁 CT 値：左房天蓋部 (HU)	21 ± 8	20 ± 6	0.63
NT-proBNP (pg/ml)	291 [113-762]	277 [100-505]	0.16

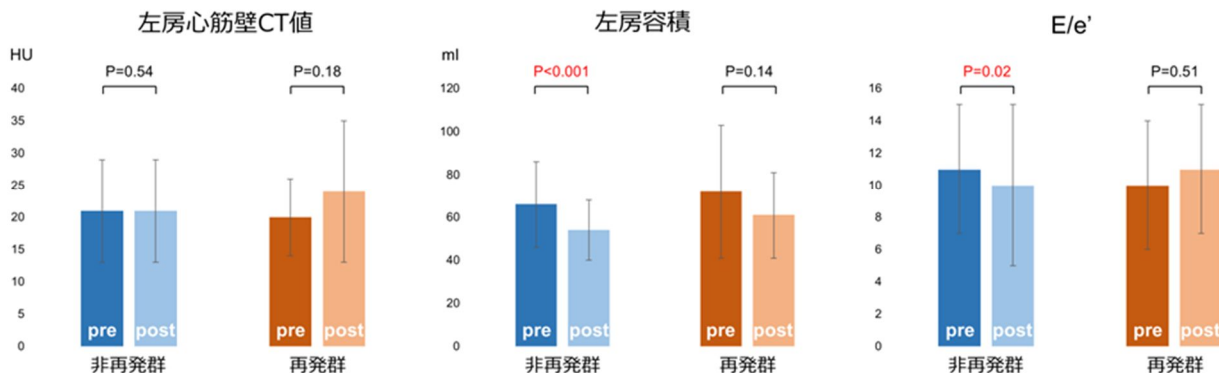
非再発群・再発群の両群で、EAT 容積と質に経時的変化が認められた。AF 非再発群では、EAT 容積は心臓周囲 (126 ± 53 ml vs. 117 ± 52 ml、P=0.001)、左房周囲 (34 ± 15 ml vs. 30 ± 14 ml、P<0.001) とともに減少し、EAT の CT 値に明らかな変化は認められなかった (心臓周囲、-92 ± 3 HU vs. -92 ± 4 HU、P=0.23；左房周囲、-89 ± 4 HU vs. -90 ± 4 HU、P=0.28)。その一方で、再発群では、EAT 容積は心臓周囲 (120 ± 45 ml vs. 142 ± 59 ml、P=0.02)、左房周囲 (35 ± 17 ml vs. 44 ± 23 ml、P=0.005) とともに術後に増加した。CT 値は、心臓周囲 (-91 ± 3 HU vs. -94 ± 3 HU、P=0.28) では変化は認めなかったが、左房周囲 (-89 ± 4 HU vs. -92 ± 5 HU、P=0.03) では術後に低下が認められた (図 3)。

図 3 : EAT 容積・CT 値の経時的変化(非再発群と再発群毎)



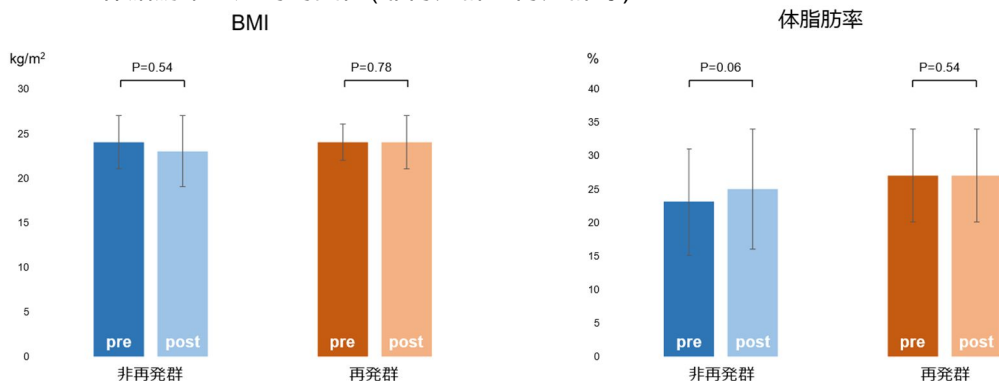
左房心筋壁の CT 値は非再発群・再発群ともに経時的な変化は認められなかった。(非再発群、 $21 \pm 8$  HU vs.  $21 \pm 8$  HU、 $P=0.54$ ；再発群、 $20 \pm 6$  HU vs.  $24 \pm 11$  HU、 $P=0.18$ )。非再発群では、心エコー検査で計測した左房容積は縮小し ( $66 \pm 20$  ml vs.  $54 \pm 14$  ml、 $P < 0.0001$ )、 $E/e'$  は低下した ( $11 \pm 4$  vs.  $10 \pm 5$ 、 $P=0.02$ )。再発群では、左房容積 ( $72 \pm 31$  ml vs.  $61 \pm 20$  ml、 $P=0.14$ )、 $E/e'$  ( $10 \pm 4$  vs.  $11 \pm 4$ 、 $P=0.51$ ) に経時的変化は認められなかった (図 4)。

図 4: 左心房心筋壁 CT 値・左房容積・ $E/e'$  の経時的変化(非再発群と再発群毎)



体組成では BMI (非再発群、 $24 \pm 3$  vs.  $23 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>、 $P=0.54$ ；再発群、 $24 \pm 2$  vs.  $24 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>、 $P=0.78$ ) と体脂肪率 (非再発群、 $23 \pm 8$  vs.  $25 \pm 9\%$ 、 $P=0.06$ ；再発群、 $27 \pm 7$  vs.  $27 \pm 7\%$ 、 $P=0.54$ )、ともに非再発群・再発共に経時的な変化は認められなかった (図 5)。

図 5: BMI・体脂肪率の経時的変化(非再発群と再発群毎)



これらの結果から、術 1 年までの洞調律・AF それぞれのリズムが、EAT に経時的変化を及ぼすことが明らかとなった。また、術 1 年までの期間では、心房筋や体全体までは経時的変化は及ぼさなかった。AF と EAT が相互に影響を及ぼしていると考えられる。本結果より、カテーテルアブレーション以外にも EAT を減少させる新たな治療戦略が、AF の進行や発生の予防につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名	渡邊隆大、横山勝章、永嶋孝一、若松雄治、平田脩、平田萌、澤田昌成、黒川早矢香、池田敦、松本直也、奥村恭男
2. 発表標題	心房細動に対するアブレーション前後の心外膜脂肪組織と左心房壁基質の変化について
3. 学会等名	心電図関連春季大会2023
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Ryuta Watanabe, Katsuaki Yokoyama, Koichi Nagashima, Yuji Wakamatsu, Shu Hirata, Moyuru Hirata, Masanaru Sawada, Sayaka Kurokawa, Atsushi Ikeda, Naoya Matsumoto, Yasuo Okumura
2. 発表標題	NOVEL INSIGHTS OF GANGLIONATED PLEXI ABLATION FOR ATRIAL FIBRILLATION: FINDINGS FROM RECURRENCE CASES
3. 学会等名	第69回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Ryuta Watanabe, Katsuaki Yokoyama, Koichi Nagashima, Yuji Wakamatsu, Satoshi Hayashida, Shu Hirata, Moyuru Hirata, masanaru sawada, Sayaka Kurokawa, Atsushi Ikeda, Naoya Matsumoto, Yasuo Okumura
2. 発表標題	Novel Insights of Ganglionated Plexi Ablation for Atrial Fibrillation: Findings from Recurrence Cases
3. 学会等名	Heart Rhythm 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Ryuta Watanabe, Koichi Nagashima, Yuji Wakamatsu, Satoshi Hayashida, Shu Hirata, Moyuru Hirata, masanaru sawada, Sayaka Kurokawa, Atsushi Ikeda, Katsuaki Yokoyama, Naoya Matsumoto, Yasuo Okumura
2. 発表標題	Changes in Epicardial Adipose Tissue and Left Atrial Wall Substrate after Ablation for Atrial Fibrillation
3. 学会等名	Heart Rhythm 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------