

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592038

研究課題名(和文)心房細動患者の心房線維化に関する血中バイオマーカーの同定と臨床応用

研究課題名(英文) Identification of serum biomarkers for atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation : clinical application in diagnosis and prognosis

研究代表者

末廣 晃太郎 (SUEHIRO, Kotaro)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10569312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：今回我々は、心房細動疾患における心房組織の線維化率と術前心房性Na利尿ペプチド(ANP)/脳性Na利尿ペプチド(BNP)比との相関関係を明らかにし、心房組織の線維化を表す血中マーカーとしてのANP/BNPの有用性を検討した。心房組織線維化率は、採取した心房組織を用いて線維化率を求めた。また、血中のANP、BNP値の測定は術前に採血を行った。Maze手術の待機手術患者23名に対して、左房組織の線維化率と術前ANP/BNP比の相関関係を求めたところ負の相関を認めた( $r=-0.69$ ;  $p<0.003$ )。またMaze術後の洞調律化予測因子としても有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate whether the preoperative ratio of atrial natriuretic peptide (ANP) to brain natriuretic peptide (BNP) reflects atrial fibrosis and can be used to predict the maze procedure outcome. Atrial tissue samples taken during surgery were used to quantify interstitial fibrosis. Plasma samples were obtained before the operation and were analyzed for ANP and BNP levels. 23 patients who underwent the radial approach to the maze procedure combined with mitral valve surgery were included in this study and were divided into a sinus rhythm (SR) group and an atrial fibrillation (AF) group based on postoperative cardiac rhythm. The preoperative ANP-to-BNP ratio demonstrated a negative correlation with left atrial fibrosis ( $r=-0.69$ ;  $p=0.003$ ). Moreover, our findings demonstrate that the preoperative ANP-to-BNP ratio predicts the outcome of a maze procedure in patients with mitral valve disease and represents a new biomarker for atrial fibrosis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心房線維化 心房細動

## 1. 研究開始当初の背景

### 心房の線維化と心房細動

心房細動 (atrial fibrillation : Af) は加齢とともに増加し、その有病率は 65 歳以上で 5.6%、80 歳以上で 10%と推定される。今後高齢化が進むとともにさらに増加する疾患であると考えられる。心房細動の発症要因は僧帽弁閉鎖不全症などの器質的心疾患、内分泌異常、自律神経機能、炎症、加齢と様々であるが、その発症には(1)不整脈基質、(2)トリガー因子、(3)修飾因子の3つが必要とされる。心房細動の不整脈基質は心房組織の線維化によって形成される。従って心房組織の線維化が進行すると心房細動の病態がすすむと考えられる。心房組織の線維化と心房細動の関係は心房組織の線維化により心房興奮の伝導遅延や不応期が短縮する結果、回帰現象が起きることで説明される。心房組織の線維化は主に I 型、II 型コラーゲンにより形成されるが、Xu らは拡張型心筋症の患者で洞調律、持続性心房細動、永続性心房細動と心房細動の病態が進むにつれて心房間質の I 型コラーゲンの分画が増加することを報告している。(Xu J, et al. Circulation 2004; 109:363-368) このように心房組織の線維化は心房細動の病態において重要な役割を果たしている。

### 心房の線維化と血中マーカー

これまでに心房細動における心房組織の線維化を示す血中マーカーとしていくつかの研究がなされている。Kallergis らは心房細動の患者において細胞外マトリックスの分解に關与する Matrix metalloproteinase(MMP) やその阻害物質である Tissue Inhibitor of Metalloproteinase(TIMP)、I 型コラーゲンカルボシキル末端プロペプチド(CICP)の血中の濃度と心房細動の関係を検討し、心房細動の病態が進むとこれらが有意に血中で高

くなることを報告している(Kallergis E M, et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:211-215)。しかしこれらは特異的に心房から由来する物質ではなく、直接心房組織の線維化を表していないなどの問題点がある。

一方、心房組織で線維化が進むと心房心筋の細胞数が減少し心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)の分泌能が低下すると考えられ、心房心筋で主に分泌される ANP と心房組織の線維化に関する研究がなされている。Yoshihara らは ANP と心房組織の線維化に関して検討し、この2つが相関を示すことを報告している(Yoshihara F, et al. J Am Coll Cardiol 2002;39:288-294)。しかし ANP の以上の観点から心房組織の線維化を表す血中マーカーを同定するためには(1)心房に特異的であること、(2)他の因子の影響を受けにくいことが必要であると考えられる。

我々は ANP と同じく心負荷の指標となる心室由来の脳性 Na 利尿ペプチド(BNP)を用いて ANP と BNP の比をとることで心負荷による変化量をキャンセルできるのではないかと仮説を立てた。予備研究として洞調律(sinus)、発作性心房細動(Paf)、慢性心房細動(Caf)の患者を対象に心房細動の病態と ANP/BNP 比との関係を検討した。ANP との関係では 3 群間で有意差は認められなかったが ANP/BNP 比との関係では 3 群間に有意差を認めた。心房細動の病態の進行と心房線維化の関係を考えれば、この結果から心房の線維化と ANP/BNP 比との間の相関が期待される。

### 臨床応用-心房線維化と心房細動手術-

現在、心房細動に対しては Maze 手術が広く行われている。Maze 手術は外科的に心房細動を洞調律に回復させる手術であり(1)肺静脈を電氣的に隔離することでトリガー因子を抑制し、(2)心房を迷路状に焼灼し回帰現象を遮断することでその効果が得られる。しかし心房組織が高度に線維化している症例

では回帰現象を遮断することは困難であり Maze 手術による洞調律化は期待できない。以上のことから心房組織の線維化を予測することで Maze 手術の効果を予測することが可能であると考えられる。しかしながらこれまでに用いられている予測因子は左房径(LAD)や心胸郭比(CTR)など線維化とは直接関係しない因子でありこれまでに線維化に注目した予測因子はない。

ANP/BNP 比の Maze 術後洞調律化予測因子としての可能性が明らかにされれば、これを手術適応などに用いることができ Maze 手術を効果的な症例に行うことが可能となる。

## 2. 研究の目的

僧帽弁疾患では心房の線維化に伴い心房細動の合併が増加するとされる。しかし現在、心房の線維化の程度を示す有用な血中マーカーは存在しない。今回我々は心房細動疾患における心房組織の線維化率と術前心房性 Na 利尿ペプチド(ANP)/脳性 Na 利尿ペプチド(BNP)比の関係について検討することを目的とした。さらに ANP/BNP 比が心房細動に対する手術(Maze 手術)の洞調律化に関する予測因子として有用であることを検討する。

## 3. 研究の方法

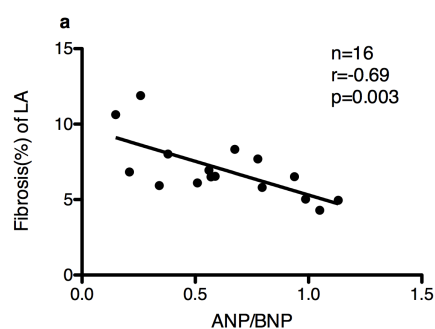
本研究では Maze 手術施行患者 60 名を対象とする。対象患者の選択に関しては以下に示す。術前採取した血液より血清中の ANP、BNP 値の測定を行う。術中採取した心房組織の標本を用いて組織学的実験を行う。これらの実験で求めた心房組織の線維化率と ANP/BNP 比の関係を検討する。また Maze 術後の患者においては術後洞調律化の有無を検討し ANP/BNP 比の Maze 術後洞調律化予測因子としての検討を行う。

## 4. 研究成果

心房線維化と ANP/BNP 比との相関関係を明らかにし心房組織の線維化を表す血中マーカーとしての有用性を検討した。

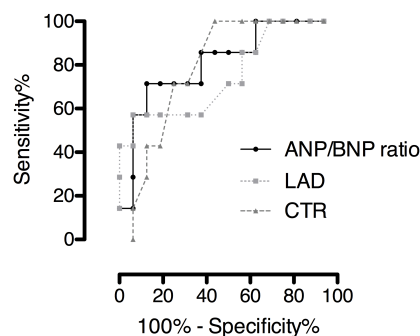
当科における Maze 手術の待機手術患者 23 名のうち同意を得て組織標本を採取した 16 例に対して左房組織の線維化率と術前 ANP/BNP 比の相関関係を求めたところ負の相関を認めた (Fig.1,  $r=-0.69$ ;  $p=0.003$ )。

Fig.1



またこの 23 例の Maze 手術施行患者の術後 ANP/BNP 比の Maze 術後洞調律化予測因子としての有用性を ROC 解析で検討したところ area under the curve (AUC) が 0.81 と他の因子と比べて予測能が高かった (Fig.2)。

Fig.2



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Ann

- Vasc Dis. 2013;6(2):180-8. Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity lymphedema. 査読有
2. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Ann Vasc Dis. 2012;5(4):435-8. Putting a Class I Stocking over a Class I Stocking Does Not Make a Class II Stocking. 査読有
  3. Suehiro K, Okada M, Yoshimura A, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Hamano K. Ann Vasc Dis. 2012;5(3):347-51. Elastic multilayer bandages for chronic venous insufficiency: features of our technique. 査読有
  4. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Hamano K. Ann Vasc Dis. 2012;5(3):342-6. Interface pressures derived from oversize compression stockings. 査読有
  5. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Hamano K. Ann Vasc Dis. 2012;5(1):96-9. Late-onset primary intestinal lymphangiectasia successfully managed with octreotide: a case report. 査読有

[学会発表](計6件)

1. 末廣晃太郎、佐村 誠、山下 修、村上雅憲、森景則保、濱野公一 下肢廃用性浮腫および続発性リンパ浮腫の皮下超音波所見の相違、2013年10月10日、第54回日本脈管学会総会、東京(ステーションコンファレンス東京)
2. 末廣晃太郎、佐村 誠、山下 修、村上雅憲、森景則保、濱野公一 リンパ管シンチグラム所見の再検討 ~ 下肢リンパ浮

腫重症度との関連 ~、2013年6月28日、第33回日本静脈学会総会、倉敷(倉敷市芸文館)

3. 末廣晃太郎、佐村 誠、山下 修、村上雅憲、森景則保、濱野公一 術中症例における蛍光リンパ管造影による用手的リンパドレナージ経路の検討、2013年6月14日、第37回日本リンパ学会総会、福岡(アクロス福岡)
4. 末廣晃太郎、佐村 誠、山下 修、村上雅憲、森景則保、濱野公一 下肢リンパ浮腫の皮膚・皮下超音波所見の意義、2013年5月29日、第41回日本血管外科学会学術総会、大阪(大阪国際会議場)
5. 末廣晃太郎、山下 修、村上雅憲、森景則保、濱野公一 慢性静脈不全に対する高伸縮包帯を用いた多重弾性包帯法 ~ 当院での工夫と圧迫特性 ~、2012年6月6日、第32回日本静脈学会総会、さいたま(大宮ソニックシティ)
6. 末廣晃太郎、山下 修、村上雅憲、森景則保、濱野公一 オーバーサイズの弾性ストッキングの圧迫圧の検討、2012年5月23日、第40回日本血管外科学会学術総会、長野(長野ビックハット)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

末廣 晃太郎 (SUEHIRO, Kotaro)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10569312

### (2) 研究分担者

濱野 公一 (HAMANO, Kimikazu)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60263787

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：