

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461039

研究課題名(和文)心房細動・自律神経節アブレーションのメカニズム解明と臨床応用

研究課題名(英文)Cardiac nervous function and ganglionated plexi ablation in atrial fibrillation.

研究代表者

有本 貴範 (ARIMOTO, Takanori)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：80400547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：1) 心房細動アブレーションの際に末梢血・左心房血の同時採血を行い、D-dimer陽性率が、左心房で有意に高率かつ定量値が高いこと、左心房D-dimer陽性の規定因子は、左心房容量であることを確認した。抗凝固薬により、左心房D-dimer陽性率が低下することを報告した。

2) 自律神経節アブレーション前後で心臓MIBGの値は変化しなかった。MIBGシンチグラムは心臓全体の交感神経機能を評価するため、相対的に心筋量の少ない心房の交感神経機能だけを検討することが難しかった可能性がある。

3) アブレーション後にプラセボ群とbeta遮断薬使用群に割り振り、ランジオロールが早期再発を減らすことを確認できた。

研究成果の概要(英文)：1) Consecutive 100 patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) who underwent AF ablation were enrolled. Blood samples were simultaneously collected from the left atrial (LA) and systemic circulation (SC). The prevalence of positive LA-D-dimer was greater than that of SC-D-dimer ($P<0.01$). LA volume index was independently correlated with positive LA-D-dimer ($P=0.011$). The prevalence of positive LA-D-dimer was significantly lower in patients taking continuous warfarin, than in those on discontinuous warfarin ($P=0.025$).

2) In 20 patients with AF who underwent ^{123}I -MIBG imaging on the day before and several days after the ganglionated plexi ablation, there was no difference in any MIBG parameters between the values before and after the ablation.

3) A total of 50 consecutive patients with paroxysmal AF were randomized to receive either landiolol or a placebo. The prevalence of immediate AF recurrence was significantly lower in the landiolol group than in the placebo group ($P=0.015$).

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 心臓交感神経 心臓MIBG 心筋焼灼術

1. 研究開始当初の背景

心房細動は、加齢に伴って増加する最も多い不整脈である。繰り返す動悸による QOL 低下・心不全の発症だけでなく、心内血栓が重症脳梗塞の塞栓源になり、救命できたとしても高度の麻痺や寝たきりの原因になる。心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術は、根治が見込める治療に発展している。心房細動は、過剰な心房筋興奮から始まるが、過剰興奮の大部分は、肺静脈内と周辺の心房筋から発生する。過剰興奮の引き金になる要因として、(1)心臓自律神経のアンバランスや(2)左心房の炎症が強く関与している。これらは心房内血栓の発生にも影響することが報告されており、自律神経の制御・抗炎症により、心房細動の発生・維持・血栓塞栓症を抑制することが期待できる。これまで、心房細動の自律神経機能や炎症の評価を行う場合、いずれも末梢血液を使用して評価しているが、末梢血液は、全身状態を反映してしまうため、心房(特に左心房)内の状態を特異的に定量しているとは言い難い。

心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術は、肺静脈周囲の心房筋を焼灼し、過剰興奮が心房全体に伝播しないように、電気興奮を遮断する方法で「肺静脈隔離術」と呼ばれている。これに加えて、左心房周辺の「自律神経節アブレーション」(左心房内から電気刺激で自律神経節を探し、左心房内から高出力で焼灼)を行うことで治療成功率が上がるということが報告されている。

手術中は、いつでも侵襲なく、末梢の静脈血と心内の血液を同時に採取できる。これまで、末梢の血液と左心房内の血液を同時に採血し、同一個体内で血液の比較をした報告は全くない。心房細動と自律神経・炎症・凝固能との関連を多角的に評価することに着目した。

2. 研究の目的

臨床応用されている検査を全て用いて、多角的にそのメカニズムを解明することが研究目的である。

3. 研究の方法

検討Ⅰ：末梢血・左心房血の自律神経機能・炎症・凝固能の差異を明らかにする。

心筋焼灼術の開始前と開始後に、末梢血・左心房血を同時採血し、自律神経機能・炎症・凝固能を定量する。採血データと 1) 心房細動の罹患期間との関係、2) 発作性心房細動と持続性心房細動の差異、3) 左心房リモデリング(機能や容積)との関連を調査する。

検討Ⅱ：自律神経節アブレーションが、心臓自律神経機能に及ぼす影響を明らかにする。

左心房-肺静脈周辺には、心臓自律神経節が分布している。自律神経節には、交感神経と副交感神経が混在しており、アブレーションで、心臓自律神経機能がどのように変化しているかは、全くわかっていない。1) 治療前後の同時採血で、末梢血・左心房血のカテコラミン濃度の変化を調査する、2) 治療前後に MIBG シンチグラム(心臓交感神経機能を直接的に画像評価)・Holter 心電図を施行する。

検討Ⅲ：自律神経節アブレーションの早期再発とβ遮断薬の有効性について検討する。

肺静脈隔離術では、約 30%の症例で 3 日以内に心房細動が再発し焼灼による炎症や心臓自律神経の不均衡などが原因と推定されている。自律神経節アブレーションでも早期再発があるが、有効な治療法は確立されていない。術後に、β遮断薬の使用の有無で 2 群に割り付ける。1) 術後数日は点滴静注(ランジオロール)を使い、急性期再発との関連性を調査する。2) 長期的には、内服の有無と慢性期再発を調査する。

検討Ⅳ：自律神経節アブレーションを長期に経過観察し、心房細動再発の予測因子を調査する。

検討Ⅰ, Ⅱ, Ⅲで得られる基本データ・血液データ・MIBG データ・内服の有無と心房細動再発について長期的に経過観察を行う。

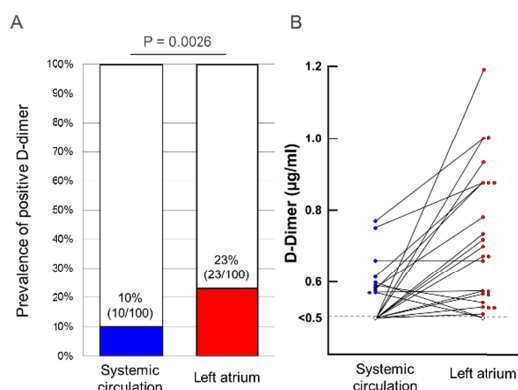
4. 研究成果

検討Ⅰ 雑誌論文・6)

連続100例の心房細動患者で手術の際に末梢血・左心房血の同時採血を行い、D-dimer 陽性率が、左心房で有意に高率であること、

D-dimer 値が左心房で高いこと、左心房 D-dimer 陽性の規定因子は、左心房容量であることを確認した。抗凝固薬コントロールにより、左心房 D-dimer 陽性率が低下する(23% 3.7%) ことも確認して報告した。

自律神経機能や炎症に関するマーカーに有



意な差異は認めなかった。心房細動の罹患期間や発作性/持続性心房細動で差異を認めなかった。

体循環(Systemic circulation)と左房(left atrium)を比較すると D ダイマー陽性率は左房で有意に高かった(図 A)。定量値も左房が高値だった(図 B)。

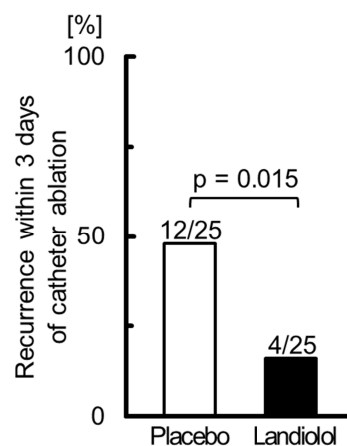
検討Ⅱ 雑誌論文・7)

自律神経節アブレーション前後で心臓 MIBG の値は変化しなかった。MIBG シンチグラムは心臓全体の交感神経機能を評価するため、相対的に心筋量の少ない心房の交感神経機能だけを検討することが難しかった

可能性がある。Negative data として発表・報告した。

検討Ⅲ 雑誌論文・8)

連続50例において、アブレーション後にプラセボ群(n=25)とbeta遮断薬使用群(n=25)に割り振り、静注薬のbeta遮断薬(ランジオール)が早期再発を減らすことを確認できた。



また有意差はなかったが、急性期再発がない群では長期予後も良好な傾向(p=0.07)だった。

検討Ⅳ

長期予後を確認するため術後も定期的に観察中である。結果を報告するには引き続き経過観察が必要であるが、研究に付随した不整脈に関する予後研究や血液検査研究、症例報告は雑誌論文 1) ~ 5) に報告することができた。

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8件)

1) Hashimoto N, Arimoto T, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts All-Cause mortality in patients with implantable cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol. 2017;40:135-144. doi: 10.1111/pace.13003. 査読・有

2) Daidoji H, Arimoto T, et al. Circulating heart-type fatty acid-binding protein levels predict ventricular fibrillation in brugada syndrome. J Cardiol. 2016;67:221-228. doi: 10.1016/j.jcc.2015.04.011. 査読・有

3)Iwayama T, Arimoto T, et al. The clinical value of nongated dual-source computed tomography in atrial fibrillation catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27:34-40. doi: 10.1111/jce.12826. 査読・有

4)Kumagai YU, Arimoto T, et al. Contact force-guided deep engagement with a steerable sheath in the distal great cardiac vein: A Case Report. Pacing Clin Electrophysiol. 2016;39:507-510. doi: 10.1111/pace.12826. 査読・有

5)Ishigaki D, Kutsuzawa D, Arimoto T, et al. The association between defibrillation shock energy and acute cardiac damage in patients with implantable cardioverter defibrillators. J Arrhythm. 2016;32:481-485. 査読・有

6)Yashiro Y, Arimoto T, et al. Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients. 2015;79:61-69. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0630. 査読・有

7)石垣大輔、有本貴範 ほか．心房細動カテーテルアブレーションと123I-MIBGシンチグラフィ．動態核医学誌 2015;31:21-24. 査読・無

8)Ishigaki D, Arimoto T, et al. Prevention of immediate recurrence of atrial fibrillation with low-dose landiolol after radiofrequency catheter ablation. J Arrhythm. 2015;31:279-285. doi: 10.1016/j.joa.2015.02.003. 査読・有

〔学会発表〕(計8件)

1) Kumagai Y, Arimoto T, et al. Batrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. 日本循環器学会 2017/3/17 石川県立音楽堂(石川県金沢市)

2) Hashimoto N, Arimoto T, et al. Plasma vWF predict coagulation activity in the left atrium and outcome of AF ablation. 日本循環器学会 2017/3/17 石川県立音楽堂(石川県金沢市)

3) Kumagai Y, Arimoto T, et al. The usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in patients underwent pulmonary vein isolation. 日本心電不整脈学会 2016/7/14 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

4) Hashimoto N, Arimoto T, et al. The Coagulation Activity in the Left Atrium during AF ablation: Comparison of Warfarin, Dabigatran, and Rivaroxaban. 日本循環器学会 2015/4/26 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

5) Kumagai Y, Arimoto T, et al. The association between LAAEF and LA D-dimer level in AF. 日本循環器学会 2015/4/24 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

6) Ishigaki D, Arimoto T, et al. Safty of low-dose Landiolol administration after catheter ablation of atrial fibrillation. 日本循環器学会 2015/4/24 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

7)Hashimoto N, Arimoto T, et al. The coagulation activity in the left atrium increases even in the short term interruption of warfarin during atrial fibrillation ablation. 日本不整脈学会 2014/7/24 ザ・プリンスパークタワー東京(東京都港区)

8)Hashimoto N, Arimoto T, et al. Continuous warfarin during the atrial fibrillation ablation decreases the coagulation activity in the left atrium. 日本循環器学会 2014/3/22 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

〔図書〕(計1件)

・有本貴範．心臓細動と交感神経系．循環器内科 2015;78:499-504

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

有本 貴範 (ARIMOTO, Takanori)
山形大学・医学部・助教
研究者番号：80400547