

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860626

研究課題名(和文)心房細動の進展における心房周囲脂肪の電氣的、構造的リモデリングへの影響

研究課題名(英文) Effects of atrial epicardial adipose tissue on electrical and structural remodeling on atrial fibrillation

研究代表者

奥村 恭男 (OKUMURA, Yasuo)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：20624159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：高脂肪食を給餌した肥満ブタは通常食のブタに比較し、肺静脈の不応期が短縮し、誘発された心房細動の持続時間も長かったが、心房の線維化などの組織学的変化はなかった。今回の検討では、ブタ心房周囲脂肪の同定が困難であり、心房周囲脂肪と心房細動維持との関連性は解明できなかったが、これらは肥満やメタボリック症候群での心房細動発症における初期の電氣的リモデリングを示している可能性がある。臨床研究では、持続性心房細動患者60例に肺静脈隔離術後、心房周囲脂肪に近接する心房壁への追加焼灼を行うと、高率に心房細動は抑制された。これは、心房周囲脂肪が心房細動維持に何らかの影響を与えていたことを示唆する所見と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In obese pigs which fed a high-fat diet, pulmonary vein electrical refractory periods were significantly shorter and atrial fibrillation lasted longer than in the control group, which fed a normal diet. However, no histopathologic characteristics differed between the groups. These data suggests that the shorter pulmonary vein electrical refractory periods observed in response to the high-fat diet increased vulnerability to atrial fibrillation, and these electrophysiologic characteristics may underlie obesity-related atrial fibrillation. We also elucidated that left atrial ablation guided by 3-dimensional reconstructed epicardial adipose tissue CT image following pulmonary vein isolation provided a favorable clinical outcome after ablation in patients with persistent atrial fibrillation. This suggested that epicardial adipose tissue had potentially involved a vulnerable substrate for atrial fibrillation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心房細動 心房周囲脂肪 高脂肪食 電氣的リモデリング カテーテルアブレーション

1. 研究開始当初の背景

近年、メタボリック症候群及びその根幹をなす内臓脂肪の一部である心房周囲脂肪の増加と心房細動の進行との関連性が報告されている。我々は、CT上に描出した左房周囲脂肪と三次元マップ上の左房電位指標を融合させることにより、左房周囲脂肪に近接した心房筋で、心房細動の維持に重要と言われている心房細動中の電位指標である高頻度興奮部位が、発作性、持続性心房細動を問わず高頻度に記録されることを、世界で初めて明らかにした(Cric Arrhythm Electrophysiol, 2012)。しかしながら、メタボリック症候群を始めとする心房周囲脂肪の心房細動発症及び維持における正確な機序については未だ明らかではない。

2. 研究の目的

メタボリック症候群及び心房周囲脂肪が心房筋に及ぼす影響を、電気生理学的、組織学的側面から分析することが、心房細動リモデリングのメカニズムを理解する上で重要であり、さらには心房周囲脂肪が持続性心房細動に対する新たな焼灼標的になり得ると考え、本研究を考案した。

3. 研究の方法

(1) メタボリック症候群及び心房周囲脂肪が心房細動の発症及び維持に關与する電氣的、構造的リモデリングに与える影響の検討

動物実験: プタ 10 頭を実験に使用した。生後 8 週齢から高脂肪食を給餌した高脂肪食群 5 頭と、正常食を給餌した対照群 5 頭を 18 週間飼育した後、電気生理学的検査を施行した。その後心臓を摘出し、心房、肺静脈および心房周囲脂肪の組織学的検査を施行した。

(2) 持続性心房細動患者における心房周囲脂肪を標的としたアブレーションの有用性の検討

臨床研究: 持続性心房細動患者 60 例を対象に、術前の左房および左房周囲脂肪の三次元 CT 構築画像を術中の三次元マップ上に統合し、肺静脈隔離術後、心房周囲脂肪の近接する左

房内膜側への焼灼を追加した。術中の情報、カテーテルアブレーション後の慢性期の再発に関して、肺静脈隔離術後に左房内で記録される分裂電位(CFAE)と線状焼灼を基調とする従来の左房焼灼法(stepwise approach 法)を施行した持続性心房細動患者 60 例と比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 血液生化学検査では、対照群と比較し、高脂肪食群の総コレステロール値は明らかに高値を示した(81 [67-88] mg/dl vs. 347 [191-434] mg/dl, $P=0.0088$)。対照群、高脂肪食群における各種指標の比較を表 1 に示す。体重、血圧、心拍数、平均左房圧、左房径、左室収縮率を含めた心エコー指標では差を認めなかった。電気生理学的指標においては、両群間で全心房内伝導時間および電位波高に差は認められなかった。左心耳、右心耳における有効不応期は、高脂肪食群は対照群に比し短縮している傾向を認め、特に上大静脈接合部、各肺静脈での不応期は、高脂肪食群は対照群より有意に短縮していた。左心耳からの 5 秒間の高頻度刺激にて心房細動が全例で誘発されたが、持続時間は対照群より高脂肪食群で長かった(22 [3~30] sec vs. 80 [45~1350] sec, $P=0.0212$)。三次元マップ上の洞調律時の電位波高は、心房の各部位、肺静脈において両群で差はなかった。心房細動が持続しないため対照群では 5 例中 2 例のみしか CFAE マップは作成できなかったが、高脂肪食群は全例で心房細動が長期に持続したため、CFAE マップを作成することが可能であった。心房細動中の CFAE 局在は両群間で相違なく、右房本体、左房本体、右心耳、左心耳に集中して分布していた。組織学的検討では、心房、肺静脈開口部において、心房筋の線維化、肥大、神経節の増加など有意な所見は認められず、両群間での相違もなかった。

表 1. 対照群、高脂肪食群における比較

	対照群	高脂肪食群	P
体重 (kg)	70 [67-93]	89 [78-101]	0.3472
収縮期血圧	120 [94-140]	130	0.3472
拡張期血圧	70 [58-82]	81 [62-95]	0.3472
心拍数 (回/114 [98-154])		128	0.6015
平均左房圧	24.5	34.0	0.1573
超音波検査指			
左房径	31 [29-34]	30 [26-33]	0.6714
左室中隔壁	9.0	10.0	0.2888
左室後壁厚	10.0	13.0	0.1706
左室駆出率	66.5	70.0	0.2248
電気生理学的			
全心房内伝	84 [76-100]	77 [67-87]	0.1745
有効不応期			
上大静脈接	180	150	0.0082
右心耳	180	140	0.0517
左心耳	130	140	0.0827
右上肺静脈	160	130	0.0144
左上肺静脈	160	120	0.0119
下肺静脈共	150	130	0.0232
電位波高			
上大静脈接	2.59	1.96	0.6752
右心耳	5.85	4.94	0.9168
左心耳	9.79	10.62	0.3472
左上肺静脈	1.66	2.24	0.2506
右上肺静脈	2.71	4.23	0.1745
下肺静脈共	1.54	3.67	0.8340

心房細動を引き起こす心房の電気生理学的特性の変化は、心房不応期の短縮、心房不応期の刺激頻度依存性の低下、伝導速度の低下で説明され、いずれも心房内の興奮波長(興奮伝導速度×有効不応期)を短縮することで、心

房細動を維持するためのリエントリー形成を助長する。本研究の高脂肪食群での心房細動持続時間の延長は、両群間で心房内伝導時間に差がなかったことから、主に肺静脈における不応期の短縮が関与している可能性が考えられる。このような心房細動を発生及び維持させる初期の電気生理学的変化を電気的リモデリングと呼ぶが、本結果より、肺静脈の電気的リモデリングは心房のそれより先に進行することが示唆された。この肺静脈の不応期の短縮には、いくつかの機序が考えられる。一つは、心房、肺静脈のストレッチである。高脂肪食群では、有意ではないが体重、血圧、平均左房圧などが高値であり、心房、肺静脈がストレッチを受けやすい背景がある。細胞外ストレッチによって伸展活性化チャンネルが開くことで細胞内 Ca^{2+} 過負荷が起こる。この細胞内 Ca^{2+} 過負荷は、撃発活動や異常自動能を誘発して心房細動のトリガーを形成するとともに、 Ca^{2+} チャンネルの不活化をきたし、有効不応期を短縮させてリエントリーを引き起こす。もう一つは炎症の関与である。肥満患者では炎症性サイトカインが高値を示すことが報告されており、さらに炎症が心房細動発症に関与していることは広く知られている。従って、高脂肪食群のブタでは炎症が亢進している可能性がある。また、このストレッチや炎症は ATII を上昇させ AT1 受容体に結合し、G タンパクを介して細胞内 Ca^{2+} 過負荷を引き起こすと同時に、AT II は I_{Ks} を増加させ、有効不応期を短縮させるとも報告されている。心房細動が数週間維持すると、心房筋の肥大や線維化、細胞死、心房の拡大といった構造的リモデリングが生じる。この構造的変化は不可逆的に心房内の伝導障害を引き起こし、心房細動の持続に重要な役割を果たしている。しかしながら本研究では高脂肪食群において、電気生理学的(心房内伝導時間の延長)にも組織学的(心房線維化)にも、構造的リモデリングを認めなかった。

したがって、高脂肪食群で見られた電気生理学的変化は、心房における電気的リモデリングの初期段階を反映しているのかもしれない。本研究では、ブタ心房筋外膜側での心房周囲脂肪の同定が困難であったため、心房周囲脂肪と心房細動の関連性を組織学的に解明するに至らなかった。心房周囲脂肪を増加させ、構造的リモデリングを進行させるには、さらに長期にわたる高脂肪食給餌モデルを作成する必要があると考えられた。

(2) 左房周囲脂肪を標的とした左房焼灼法を施行した群と、従来の stepwise approach 法を施行した群との間に患者背景の相違はなかった。左房周囲脂肪焼灼群は、従来の stepwise approach 群と比較し、手技時間(164.4 ± 22.7 分 vs. 201.5 ± 34.3 分, P=0.0001)は短縮していたが、中央値 16 か月の観察期間での心房細動非再発率がそれぞれ 78%、60%と有意に高かった(ログラंक検定 P=0.0407)。左房周囲脂肪を標的とする左房焼灼が高い有効性を示した理由として、いくつかの機序が想定される。一つは ganglionated plexi(GP) の関与である。左房周囲脂肪には GP と呼ばれる心臓自律神経叢が存在し、GP は心房細動の発症及び維持に関連していると考えられている。さらに肺静脈隔離術後、GP が存在する心房内膜側への追加焼灼により、心房細動再発が減少すると報告されている。したがって、心房周囲脂肪への焼灼により GP も同時に障害されることで、GP アブレーションと類似の効果が期待できると考えられる。もう一つは、左房周囲脂肪内の局所の炎症の関与である。局所炎症により障害を受けた心房内膜が電気的な異常興奮を呈し、CFAE や高頻度興奮部位を形成している可能性も考えられる。左房周囲脂肪に接する心内膜側には、心房細動の維持で重要とされる CFAE や高頻度興奮部位が多く存在するため、これら電気的に異常興奮を来す器質が除去され心

房細動発症が抑制された可能性がある。今回の臨床研究における結果は、左房周囲脂肪が心房細動の維持に関連していることを支持する付加的情報にすぎず、動物実験により、心房周囲脂肪の役割をさらに解明する必要がある。

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)

Okumura Y, Watanabe I (他 13 名, 1 番目). Effects of a High-Fat Diet on Electrical Properties of Porcine Atria. *Journal of Arrhythmia*, 査読有, (印刷中).

Nakahara S, Okumura Y (他 10 名, 11 番目). Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: Its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm*, 査読有, 2014; 11(8): 1343-51.

奥村恭男, 渡邊一郎 (他 10 名, 1 番目). 心房細動持続における心房周囲脂肪の役割. *心電図*, 査読無, 2014; 34 (Supple 4): S-4-55-67.

奥村恭男, 渡邊一郎, 中原志朗. 心房細動維持における心房周囲脂肪の役割: 心房周囲脂肪の三次元 CT 構築画像ガイド下カテーテルアブレーションの有用性. *日本心臓病学会誌*, 査読無, 2013; 8: (Supple 1): 156.

Nagashima K, Nakahara S, Okumura Y (他 7 名, 3 番目). Termination of atrial fibrillation by ablation of high-dormant frequency sites adjacent to epicardial adipose tissue. *J of Arrhythmia*, 査読有,

〔学会発表〕(計 4 件)

Okumura Y, Watanabe I (他 12 名, 1 番目).

Ganglionated plexi ablation: appraisal of risks and benefits - Implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation - . Cardiostim 2015, Hong Kong Convention and Exhibition Centr (Hong Kong), China, January 31, 2015

奥村恭男, 渡邊一郎 (他 11 名, 1 番目) .
心房細動維持における心房周囲脂肪の役割: 心房周囲脂肪の三次元 CT 構築画像ガイド下カテーテルアブレーションの有用性. 第 61 回日本心臓病学会学術集会, ホテル日航熊本 (熊本県, 熊本市), 2014 年 9 月 22 日

Okumura Y, Watanabe I (他 12 名, 1 番目).

Anatomical Proximity of the Ganglionated Plexi and Epicardial Adipose Tissue (EAT): Implications for 3D Reconstructed EAT-based Atrial Fibrillation Ablation. 第 9 回田原アショフシンポジウム, 東京プリンスホテル (東京都, 品川区), 2014 年 7 月 27 日

Takahashi K, Okumura Y (他 9 名, 2 番目).

Anatomical Proximity of the Ganglionated Plexi and Epicardial Adipose Tissue: Implication for Atrial Fibrillation Ablation. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo International Forum (Tokyo, Chiyoda-Ku), 2014 年 3 月 22 日

〔図書〕(計 1 件)

奥村恭男 他、文光堂、日常診療における心房細動治療 Up to Date、2014、1585

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

奥村 恭男 (OKUMURA, Yasuo)
日本大学・医学部・助教

研究者番号: 20624159

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし