

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08036

研究課題名（和文）持続性心房細動における心房線維化ならびに局所的炎症部位への非薬物的治療の確立

研究課題名（英文）Catheter ablation for atrial fibrosis and inflammation in patients with persistent atrial fibrillation

研究代表者

木内 邦彦 (kiuchi, kunihiko)

神戸大学・医学部附属病院・特命准教授

研究者番号：50777612

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：炎症性単球の上昇と心房線維化には密な関連があることを示し、心房細動の進展に炎症とそれに続く心房線維化が強く関与していることを解明した。

遅延造影MRIによる心房線維化領域への選択的な高周波通電がその後の心房細動再発を強力に抑制し、心房細動に対するカテーテルアブレーションの治療成績の向上につながる事を示した。さらに、遅延造影部位以外でも心房壁が比較的分厚いところは、心房細動維持器質として重要であることを解明した。心房炎症、心房線維化、心房壁厚が心房細動の維持器質に密に関連していることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎えている本邦において高齢者の心不全が急速に増加している。脳卒中循環器病克服5カ年計画においても心不全は増加しており、今後より一層の対策が必要とされている。高齢者の心房細動は心不全の発症に強く関連している。したがって心房細動に対する強力な洞調律維持は心不全の発症ならびに再増悪を抑制できる。洞調律維持効果は薬物治療よりもカテーテルアブレーションが優れているが、高齢者の持続性心房細動に対するそれは十分とは言えない。我々の発案した心房線維化領域への選択的なカテーテル治療は洞調律維持率を示しており、心不全の発症ならびに再増悪を強力に抑制し健康寿命の延伸に大いに貢献できるものと期待できる。

研究成果の概要（英文）：We clearly demonstrated that the inflammatory monocyte was strongly associated with the atrial fibrosis and revealed that both atrial inflammation and fibrosis were associated with the AF progression. Selective radiofrequency application on the atrial fibrosis area by LGE-MRI could reduce the AF recurrence and improve the rhythm outcome after the AF ablation. Furthermore, we demonstrated that the atrial wall thickness was also associated with the AF substrates. We concluded that atrial inflammation, fibrosis, and wall thickness were associated with AF substrates, which has a potential ablation target.

研究分野：不整脈

キーワード：心房細動 カテーテルアブレーション LGE-MRI 心房線維化 炎症

1. 研究開始当初の背景

1998年にHaissaguerreらにより、肺静脈からの期外収縮により心房細動が誘発されることが示された。(The New England journal of medicine 1998;339:659-66.) 以後、肺静脈の周囲を高周波で焼灼し、肺静脈を電氣的に隔離する治療(肺静脈隔離術)が確立され、その有効性は確立されている。しかしながら、肺静脈以外に心房細動の原因を有する持続性心房細動に対しては、その治療成績は限定的である。治療成績を改善するため、多くの施設で肺静脈隔離に追加する治療法を模索してきたが、いずれの治療法も肺静脈隔離以上の治療成績を示すことはできなかった。(The New England journal of medicine 2015;372:1812-22.) 肺静脈以外の心房細動の原因として心房線維化および慢性炎症が注目されている。近年、医療機器の進歩にともない心臓と対象として画像評価が可能となった。遅延造影MRIを用いて心筋の線維化の程度を評価することが可能となった。また心サルコイドーシスといった心臓に局所炎症が生じる疾患に対してはPETを用いることで局所の炎症を同定することが可能となった。心房筋内に生じた線維化ならびに局所的炎症の分布を可視化できれば、同部位への非薬物的治療介入が可能となる。しかしながら、心房筋は非常に薄く通常の遅延造影MRIやPETを用いて通常の撮像プロトコールでは十分な画像評価が困難であり、現時点においては十分な検討はなされていない。

2. 研究の目的

我々の研究室では、高解像度MRIを用いることで心房線維化領域の視覚化に成功している。またPETMRIで心房に生じる局所的な炎症も視覚化に成功している。今回、これらの手法を駆使して心房細動患者の心房局所の線維化、炎症領域を定量評価し、全身の慢性炎症や心筋焼灼の効果について検討し、心房細動の病態解明を目的とし立案した。

3. 研究の方法

(1)全身慢性炎症と心房線維化との関連：アブレーション前の末梢血中の炎症性単球(末梢血中の中間型CD14++CD16+単球)の増加とLGE-MRIで評価した心房線維化の程度や、カテーテルアブレーション後の再発との関連についても評価する。

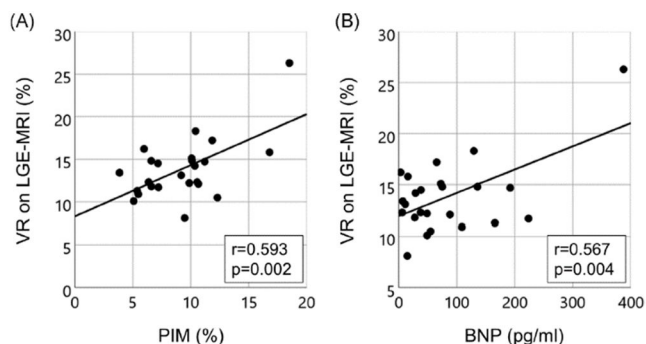
(2)心房細動維持器質の解明：電氣的な維持器質となる渦巻型巡回興奮の集簇部位と心房線維化領域の関連について評価する。近年本邦で開発されたExTRa Mapping Systemを用いて渦巻型巡回興奮の集簇部位を同定し、LGE-MRIを用いて心房線維化領域を視覚的に渦巻型巡回興奮の集簇部位と心房線維化領域が重なる部位の特徴を解明する。

(3)心房線維化領域への選択的高周波通電による急性効果・慢性期洞調律維持効果：アブレーション前に取得したLGE-MRIから渦巻型巡回興奮の集簇が予測される遅延造影部位を同定し治療ターゲットとする。肺静脈隔離のみの群と肺静脈隔離に選択的焼灼を追加した群でその後の心房細動の再発を比較する。また遅延層部位を通電した際の心房細動停止効果についても検討する。

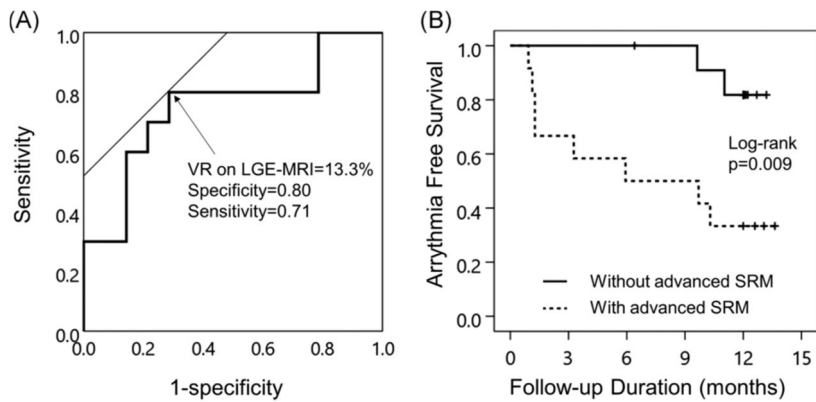
(4)心房壁厚と心房維持器質との関連：LGE-MRIで遅延造影を認めない比較的健常な領域であるにも関わらずExTRa Mapping Systemで渦巻型巡回興奮の集簇が認められる部位の心房壁厚との関連を検討する。

4. 研究成果

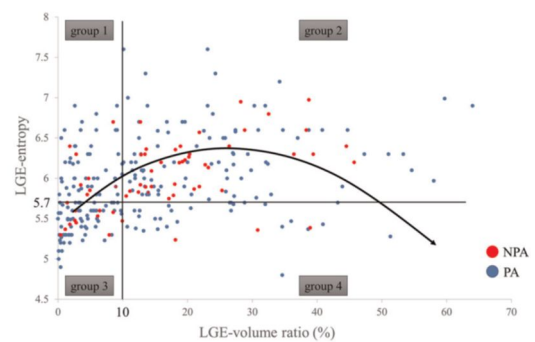
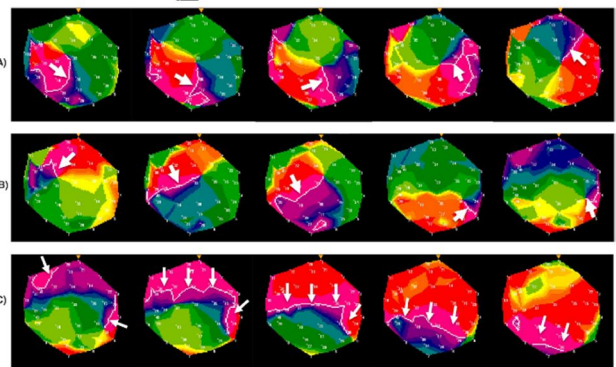
(1)全身慢性炎症と心房線維化との関連：心房線維化の容積割合と中間型CD14++CD16+単球)の増加は正の相関があることを示した。また、BNP値とも正の相関があることを示した(右図)。さらに、心房線維化の割合が13%を超える場合には、カテーテルアブレーション後の心房細動の再発のリスクが高くなることを同定した(次頁)。本研究結果より心房細動の再発に心房の線維化が強く関与していることが示唆された。またそのような線維化を来



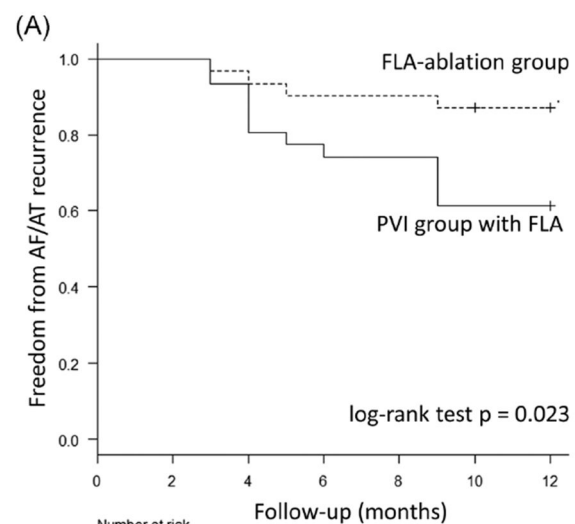
している部位は肺静脈以外の治療標的部位になるのではないかと期待される。本研究は、論文として報告している(J Cardiovasc Electrophysiol. 2021 Apr;32(4):1035-1043.)。右図は心房線維化が進行している群としていない群のアブレーション後の洞調律維持効果を指名している。進行例(点線)では心房細動の再発を効率に認めている。



2) 心房細動維持器質の解明：ExTRa Mapping System で同定した渦巻型巡回興奮の集簇部位は一部の心房線維化領域と重複していた。右図は ExTRa Mapping System を用いて心房細動中の電気興奮伝播様式を視覚化したものである。上2段では興奮伝播が渦巻き状に回旋している様子が分かる。一方で、最下段の図では一方向性に興奮が伝播しており受動的な興奮様式であることが分かる。渦巻型巡回興奮を有する部位はLGE エントロピーが5.7以上かつ密度が10%~50%の特徴を有する特定の線維化領域に集簇していることを解明した。心房細動の電氣的維持器質である渦巻型巡回興奮は比較のまだらな線維化を有する部位に集簇することを解明した(右下図)。本研究成果は、論文として報告している(J Cardiovasc Electrophysiol. 2021 Apr;32(4):1005-1013.) 右図は、渦巻型巡回興奮の集簇部位を心房線維化領域の特徴(エントロピーと密度)で分類している。渦巻型巡回興奮の集簇部位(赤丸)はエントロピー5.7以上、密度10~50%のgroup2に主に分布していることが分かる。



(3) 心房線維化領域への選択的高周波通電による急性効果・慢性期洞調律維持効果:持続性心房細動に対して肺静脈隔離に追加してまだらな線維化領域への追加焼灼を行った。まだらな線維化領域への追加通電中に約半数で心房細動の停止ないし心房頻拍への移行が認められた。心房頻拍は回路同定でき追加焼灼にて全例停止することに成功した。一年後の洞調律維持は87%で、肺静脈隔離のみの群よりも良好な治療成績を示した。本研究成果は論文として報告している(J Cardiovasc Electrophysiol. 2021 Apr;32(4):1014-1023.)



	Control	FLA	31	31	29	24	23	19	19
FLA	31	31	30	28	28	28	27	26	

(4) 心房壁厚と心房維持器質との関連:心房線維化のほぼ認めない健常心筋でもその18%に渦巻型巡回興奮を認めた。同部位は他の部位に比べて心房壁厚が優位に分厚いことを示した。またROC解析から心房壁が2.3mm以上の分厚い部位には渦巻型巡回興奮が高頻度に認めることを解明した。本研究成果は論文として報告している(J Arrhythm. 2022 Jan 13;38(2):221-231.)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamura Toshihiro, Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Takami Mitsuru, Watanabe Yoshiaki, Izawa Yu, Takemoto Makoto, Sakai Jun, Yatomi Atsusuke, Sonoda Yusuke, Takahara Hiroyuki, Nakasone Kazutaka, Yamamoto Kyoko, Suzuki Yuya, Tani Ken ichi, Negi Noriyuki, Kono Atsushi, Ashihara Takashi, Hirata Ken ichi	4. 巻 38
2. 論文標題 The impact of the atrial wall thickness in normal/mild late gadolinium enhancement areas on atrial fibrillation rotors in persistent atrial fibrillation patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 221 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurose Jun, Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Takami Mitsuru, Mori Shumpei, Suehiro Hideya, Nagamatsu Yu ichi, Akita Tomomi, Takemoto Makoto, Yatomi Atsusuke, Nakamura Toshihiro, Sakai Jun, Watanabe Yoshiaki, Shimoyama Shinsuke, Negi Noriyuki, Kyotani Katsusuke, Hirata Ken ichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Lesion characteristics between cryoballoon ablation and radiofrequency ablation with a contact force sensing catheter: Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging assessment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 2572 ~ 2581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suehiro Hideya, Fukuzawa Koji, Yoshida Naofumi, Kiuchi Kunihiko, Takami Mitsuru, Akita Tomomi, Tabata Tokiko, Takemoto Makoto, Sakai Jun, Nakamura Toshihiro, Yatomi Atsusuke, Takahara Hiroyuki, Sonoda Yusuke, Nakasone Kazutake, Yamamoto Kyoko, Suzuki Atsushi, Yamashita Tomoya, Hirata Ken-ichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Circulating intermediate monocytes and toll-like receptor 4 correlate with low-voltage zones in atrial fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1717 ~ 1726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01647-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Nogami Munenobu, Watanabe Yoshiaki, Takami Mitsuru, Mori Shumpei, Shimoyama Shinsuke, Negi Noriyuki, Kyotani Katsusuke, Hirata Ken-ichi	4. 巻 1
2. 論文標題 Visualization of Inflammation After Cryoballoon Ablation in Atrial Fibrillation Patients Protocol for Proof-of-Concept Feasibility Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 149 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-19-0003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Nogami Munenobu, Watanabe Yoshiaki, Takami Mitsuru, Izawa Yu, Negi Noriyuki, Kyotani Katsusuke, Mori Shumpei, Hirata Ken Ichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Visualization of intensive atrial inflammation and fibrosis after cryoballoon ablation: PET/MRI and LGE MRI analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 52 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suehiro Hideya, Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Yoshida Naofumi, Takami Mitsuru, Watanabe Yoshiaki, Izawa Yu, Akita Tomomi, Takemoto Makoto, Sakai Jun, Nakamura Toshihiro, Yatomi Atsusuke, Takahara Hiroyuki, Sonoda Yusuke, Nakasone Kazutaka, Yamamoto Kyoko, Yamashita Tomoya, Hirata Ken ichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Circulating intermediate monocytes and atrial structural remodeling associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Toshihiro, Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Takami Mitsuru, Watanabe Yoshiaki, Izawa Yu, Suehiro Hideya, Akita Tomomi, Takemoto Makoto, Sakai Jun, Yatomi Atsusuke, Sonoda Yusuke, Takahara Hiroyuki, Nakasone Kazutaka, Yamamoto Kyoko, Negi Noriyuki, Kono Atsushi, Ashihara Takashi, Hirata Ken ichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Late gadolinium enhancement properties associated with atrial fibrillation rotors in patients with persistent atrial fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14933	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Takami Mitsuru, Watanabe Yoshiaki, Izawa Yu, Shigeru Mayumi, Oonishi Hiroyuki, Suehiro Hideya, Akita Tomomi, Takemoto Makoto, Yatomi Atsusuke, Nakamura Toshihiro, Sakai Jun, Nakasone Kazutaka, Sonoda Yusuke, Yamamoto Kyoko, Takahara Hiroyuki, Hirata Ken ichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Feasibility of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation guided by fragmented late gadolinium enhancement areas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akita Tomomi, Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji	4. 巻 30
2. 論文標題 Lesion distribution after cryoballoon ablation and hotballoon ablation: Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1830 ~ 1840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14073	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Toshihiro, Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Takami Mitsuru, Akita Tomomi, Suehiro Hideya, Takemoto Makoto, Sakai Jun, Yatomi Atsusuke, Sonoda Yusuke, Takahara Hiroyuki, Nakasone Kazutaka, Yamamoto Kyoko, Hirata Ken ichi, Ashihara Takashi	4. 巻 35
2. 論文標題 Successful modulation of atrial fibrillation drivers anchoring to fibrotic tissue after box isolation using an online real time phase mapping system: ExTRa Mapping	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 733 ~ 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12232	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiuchi Kunihiko, Fukuzawa Koji, Nogami Munenobu, Watanabe Yoshiaki, Takami Mitsuru, Mori Shumpei, Shimoyama Shinsuke, Negi Noriyuki, Kyotani Katsusuke, Hirata Ken-ichi	4. 巻 1
2. 論文標題 Visualization of Inflammation After Cryoballoon Ablation in Atrial Fibrillation Patients Protocol for Proof-of-Concept Feasibility Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 149 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-19-0003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 kunihiko kiuchi
2. 発表標題 The impact of the radiofrequency application on the patchy LGE sites in patients with persistent atrial fibrillation
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 nakamura toshihiro
2. 発表標題 The Evaluation of Atrial Tissue Heterogeneity Assessed by LGE-MRI and Novel Real-time Phase Mapping System: ExTRa Mapping in Atrial Fibrillation Patients
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 takahara hiroyuki
2. 発表標題 The lesion continuity after pulmonary vein isolation with normal contact force vs high contact force: late-gadolinium enhancement magnetic resonance imaging (LGE-MRI) analysis
3. 学会等名 Heart Rhythm 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 suzuki yuya
2. 発表標題 Late-gadolinium enhancement properties and atrial voltages of the Fractionated Signal Areas in the Atrial Muscle (FAAM) in atrial fibrillation patients
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 kunihiko kiuchi
2. 発表標題 The impact of the radiofrequency application on the patchy late-gadolinium enhancement sites in patients with atrial fibrillation: LGE-MRI analysis
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 nakamura toshihiro
2. 発表標題 The Relationship between Fibrotic Areas Assessed by LGE-MRI and Non-Passively Activated Areas Detected by Novel Real-time Phase Mapping System: ExTRa Mapping In Atrial Fibrillation Patients
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 hideya suehiro
2. 発表標題 Toll-like Receptor 4 Upregulation on Circulating CD14++CD16+monocytes Correlates with the Low-voltage Zones in Patients with Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 kunihiko kiuchi
2. 発表標題 Acute response and rhythm outcome of the patchy late-gadolinium enhancement sites ablation in patients with atrial fibrillation: LGE-MRI analysis
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 hiroyuki takahara
2. 発表標題 The lesion continuity after pulmonary vein isolation with LSI of 5 vs 6: late-gadolinium enhancement magnetic resonance imaging (LGE-MRI) analysis
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木内 邦彦
2. 発表標題 LGE-MRI+ExTRa Mappingガイド下でAF driverを修飾し得た持続性心房細動の一例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunihiko Kiuchi
2. 発表標題 PET, CT, and MRI for atrial fibrillation
3. 学会等名 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木内邦彦
2. 発表標題 Feasibility of Imaging Fibrotic Substrates in the Left Atrium using LGE-MRI Technology
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木内邦彦
2. 発表標題 LGE-MRI or Delayed Enhancement-MRI in Diagnosis of Arrhythmogenesis
3. 学会等名 Asia Pacific Heart Rhythm Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/kunihiko_KIUCHI researchmap https://researchmap.jp/kunihiko_KIUCHI
--

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
研究分担者	福沢 公二 (Fukuzawa Koji) (70535856)	神戸大学・医学研究科・特命教授 (14501)	
研究分担者	大竹 寛雅 (Otake Hiromasa) (60593803)	神戸大学・医学部附属病院・准教授 (14501)	
研究分担者	佐々木 直人 (Sasaki Naoto) (00514746)	神戸薬科大学・薬学部・准教授 (34512)	

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
---------	---------