

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860286

研究課題名(和文) ヒト心房性不整脈の発生基質に関する病理組織学的探索

研究課題名(英文) Histopathologic analysis of the substrates for human atrial arrhythmias

研究代表者

松山 高明 (Matsuyama, Takaaki)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：40349113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：不整脈疾患は心電図による研究が主流であるが、近年は画像技術を駆使して心臓形態を合わせて考察する研究も多くなった。しかし、不整脈の発生基盤となる心臓形態の特に組織構造の解析は不十分である。本研究では心房性不整脈の基盤となる肺静脈と房室結節周囲の組織構造解析を、ヒト心臓病理解剖検体の連続切片標本により解析した。房室結節周囲組織では心房中隔部分の三次元画像再構築を行い、立体画像から刺激伝導系とその周囲組織の関係が明らかとなり、正常心でも大きな個人差を認めた。また、肺静脈は心房細動の肺静脈隔離治療後の症例を解析し、心房細動の発生する組織背景とアブレーション治療による効果の関連を解析した。

研究成果の概要(英文)：Cardiac morphology with regard to cardiac arrhythmias has been a minor field in the studies of cardiac electrophysiology, however, the importance to recognize the precise morphology for elucidating the mechanism of cardiac arrhythmias is being reconsidered by the recent good progress of imaging technology. In this study, we analyzed the histological background of the pulmonary veins and atrioventricular conduction bundle that can be the origins of atrial arrhythmias, using the histologic specimens from the autopsied human hearts. In the study around the atrioventricular node, clear three-dimensional transparent images were reconstructed by the serial sections of atrial septum, and histologic variations were found out even in structurally normal hearts. In the study of pulmonary veins, we analyzed the histologic background in the postmortem cases after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation.

研究分野：人体病理

キーワード：循環器 不整脈 刺激伝導系 心房細動 立体構築

1. 研究開始当初の背景

不整脈疾患の研究は今日まで心電図をはじめとする心臓の電位情報の解析が主流であった。しかし、昨今の画像検査技術の革新的進歩により、デジタル化された明瞭な心臓形態情報を比較的容易に取得できるようになり、不整脈疾患の臨床現場においても電位情報を心臓の形態情報と合わせて考えることが多くなった。しかし、これまで心臓形態を主にした不整脈疾患の解析は非常に少なく、正確でかつ不整脈疾患の理解に有用な心臓形態情報は未だ不足している。特に組織構造に関する解析は、心臓病理を手掛ける研究者が少なく、さらにその中でも不整脈に関連する病理を専門にした病理学者が少ないため、ほとんど病理組織学的な解析が進んでいない。

2. 研究の目的

ヒト心房性不整脈の発生基盤となる機会の多い部位の形態学的特徴を組織学的に解析する。特に房室結節周囲組織と心房細動の起源として注目される肺静脈周囲の組織形態を解析し、不整脈発生の起源となる組織形態学的特徴を明らかにすることが目的である。また、これまで組織標本をもとにした心臓の立体画像構築はほとんど試みられたことがない。特に刺激伝導系周囲の構造は一般心房筋が多方向から接続するため、非常に複雑な構造を取っており、その構造を正確に理解できないまま放置されている。この構造を正確に三次元画像で再現して透過画像で示すことはこの部位から発生する不整脈の機序を理解する一助となると考えられる。

3. 研究の方法

病理解剖により得られたヒト心臓を用いて、左房の肺静脈接合部と刺激伝導系組織の存在する心房中隔の房室接合部を一塊にして切り出し、10 μ m 厚の組織切片を 100 μ m 毎に作成し、連続組織切片として作成する。マッソントリクローム染色により、心筋と周囲線維組織を明瞭に区別できるように染色する。

(1) 刺激伝導系組織

刺激伝導系は一枚ずつ光学顕微鏡下にセグメンテーションを行い周囲の一般心筋と区別した。組織標本全体の画像はスライドスキャナーシステム (ScanScope, Aperio) により取得。立体画像構成ソフトを用いて、画像をアラインメントしたのち、重ね合わせて透過立体画像を作製した。

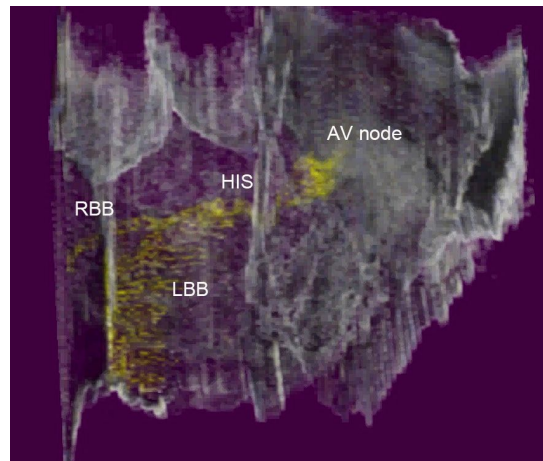
(2) 肺静脈-左房接合部組織

生前に心房細動を有したため、カテーテル心筋焼灼術による肺静脈隔離術を行った症例の解析を行った。高周波通電部位を肉眼的に

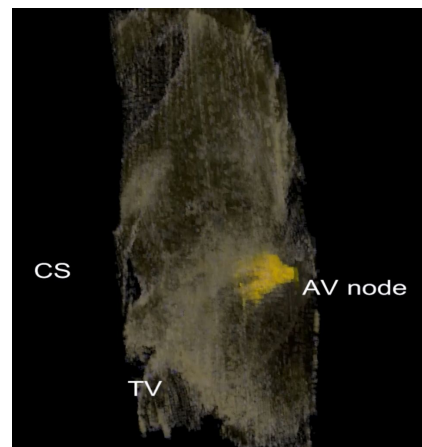
明らかにした後、4本の肺静脈-左房接合部を血流方向にすべて切り出し、左上・左下・右上・右下各肺静脈の前壁・後壁をすべて連続組織切片により、肺静脈-左房接合部心筋が焼灼されているか、さらに治療の障害になる組織形態が存在しないか解析した。

4. 研究成果

(1) 刺激伝導系組織は房室結節の詳細な形態を立体的に明らかにすることができた、特に両房室弁輪方向の一般心房筋と連続する部分は左右の nodal extension とよばれる小突起様の房室結節の組織構造があるとされていたが、その構造が周囲の弁輪組織とどのような位置関係にあるか明らかにできた。また、冠静脈洞は房室結節周囲に開口する特徴的な構造であり、臨床においては心臓電気生理検査で頻繁に使用される構造であるが、この脈管と房室結節組織の位置関係も明らかにできた。また、His 束以下の刺激伝導系成分についても解析を行い、両房室弁と大動脈弁輪および心室中隔内の His 束位置関係が個人差が著明で肉眼的には構造的異常のない心臓でも多様性に富んでいることが明らかになった。



刺激伝導系組織の全貌 (黄色で示す構造)
房室結節 (AV node) - His 束 - 両脚 (LBB, 左脚, RBB, 右脚)



房室結節周囲のみの立体画像

黄色の構造が房室結節 (AV node)を示す。

CS. 冠静脈洞

TV. 三尖弁

(2) 実際に生前に心房細動を有し、カテーテルアブレーションにより肺静脈隔離術を施行した2症例の組織学的解析では心房細動の起源とされる左房心筋の肺静脈内伸展が各肺静脈で確認できた。また、アブレーションの通電痕痕は的確に肺静脈-左房間の心筋組織を消失させており、電気的な隔離がほとんどの部位でなされていることを組織学的にも確認できたが、1例で右上・下肺静脈の間の後壁側で、焼灼痕痕内にわずかではあるが残存心筋が確認された。臨床的には電気的隔離が証明されていたものの、このような組織所見が治療後の心房細動の再発に関連する可能性も考えられた。また、治療後長期間経過すると肺静脈狭窄を来することが合併症の一つとして問題となっているが、1例で、焼灼部位の内膜組織が筋線維芽細胞の過剰な増殖を伴って狭窄病変を来していた。臨床的には不顕性の変化ではあったが、このような組織反応が術後の合併症の機序として考えられた。この研究結果は米国の Heart Rhythm Society の機関誌である Heart Rhythm 誌に case report として掲載された。

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 7 件)

1. Matsuyama T, Asano T, Inoue S, Kobayashi Y. Pathology in the late phase after extensive and ostial pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: Findings in 2 postmortem cases. Heart Rhythm 12;2015:425-429 査読あり

2. 松山高明, 植田初江. 心内膜心筋生検標本の診断と所見の記載方法 診断病理 31;2014:75-87 査読あり

3. 松山高明, 初山弘幸. 心刺激伝導系の切り出し方法と標本の見方 検査と技術 43;2015:312-321 査読なし

4. 松山高明. 心静脈の分布と冠静脈洞の解剖 Heart View 19;2015:212-221.

5. 松山高明, 岡村英夫. リードの癒着 Heart View 19;2015:434-444. 査読なし

6. 黒澤毅文, 松山高明 刺激伝導系の構造 Heart View 18;2014:542-552 査読なし

7. 黒澤毅文, 松山高明 両心房の肉眼的構造 Heart View 18;2014:110-116 査読なし

[学会発表](計 6 件)

1. Matsuyama T, Haraguchi R, Ishibashi-Ueda H, Kamakura S. Structural variation around the atrioventricular conduction bundle exhibited by histological three-dimensional reconstruction. 第29回日本不整脈学会学術大会 2014.7.22-25, 東京

2. Matsuyama T, Asano T, Tanno K, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi Y, Inoue S. Histopathologic findings of two cases after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. 第29回日本不整脈学会学術大会 2014.7.22-25, 東京

3. Matsuyama T, Inoue S, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Kusano K, Kamakura S, Ho SY, Ishibashi-Ueda H. Variations of myocardial approaches to the atrioventricular node in the posteroinferior junction. 9th Tawara-Aschoff Symposium. 2014.7.26-27. Tokyo

4. 松山高明, 原口亮, 大郷恵子, 池田善彦, 草野研吾, 植田初江. 組織標本を用いた三次元再構築による房室結節-His 束の構造解析 第36回心筋生検研究会 2014.11.28-29 名古屋

5. Matsuyama T, Asano T, Inoue S, Ito H, Watanabe N, Minoura Y, Adachi T, Tanno K, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi Y. Histopathologic findings of pulmonary vein isolation and linear ablation scars for atrial tachycardias. 第28回日本不整脈学会学術大会 2013.7.4-6, 東京

6. Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Haraguchi R, Ogo K, Ikeda Y, Miyamoto K, Satomi K, Kamakura S, Shimizu W. Histologic study of accessory atrioventricular pathways in postmortem cases with Wolff-Parkinson-White Syndrome. 第28回日本不整脈学会学術大会 2013.7.4-6, 東京

[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：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6．研究組織

(1)研究代表者

松山高明 (MATSUYAMA Takaaki)

国立研究開発法人 国立循環器病研究セ

ンター 病院 医師

研究者番号：40349113