

心臓周囲脂肪およびメタボリック症候群が心房細動  
に対するカテーテルアブレーション治療後の臨床的  
アウトカムに与える影響

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系循環器内科学専攻

門野 越

修了年 2019 年

指導教員 廣 高史

## 目次

1. 概要	．．．	1 ページ
2. 緒言	．．．	3 ページ
3. 背景	．．．	13 ページ
4. 目的	．．．	14 ページ
5. 方法	．．．	14 ページ
6. 結果	．．．	19 ページ
7. 考察	．．．	21 ページ
8. 結語	．．．	28 ページ
9. 表	．．．	30 ページ
10. 図説	．．．	35 ページ
11. 図	．．．	39 ページ
12. 引用文献	．．．	52 ページ
13. 研究業績	．．．	61 ページ

## 略語一覧

- ACE (angiotensin converting enzyme) = アンジオテンシン変換酵素
- ARB (angiotensin II receptor blocker) = アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
- AF (atrial fibrillation) = 心房細動
- BMI (body mass index) = 体格指数
- CA (catheter ablation) = カテーテルアブレーション
- CAF (chronic atrial fibrillation) = 慢性心房細動
- CBA (cryo balloon ablation) = クライオバルーンアブレーション
- CF (contact force) = コンタクトフォース
- CS (coronary sinus) = 冠状静脈洞
- CT (computed tomography) = コンピュータ断層撮影
- EAT (epicardial adipose tissue) = 心外膜脂肪組織
- ECGs (electrocardiograms) = 心電図
- FFA (free fatty acid) = 遊離脂肪酸
- GP (ganglionated plexi) = 心臓自律神経叢
- hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) = 高感度 C-反応性タンパク
- IL-6 (interleukin-6) = インターロイキン 6
- LAV (left atrial volume) = 左房容積
- Lone AF (lone atrial fibrillation) = 孤立性心房細動
- LVEF (left ventricular ejection fraction) = 左室駆出率
- MRI (magnetic resonance imaging) = 磁気共鳴断層撮影装置
- NT-pro BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) = N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド

PAF (proximal atrial fibrillation) =発作性心房細動

PerAF (persistent atrial fibrillation) =持続性心房細動

PV (pulmonary vein) =肺静脈

PVI (pulmonary vein isolation) =肺静脈隔離術

RAR (reverse atrial remodeling) =左房リバースリモデリング

TTE (transthoracic echocardiography) =経胸壁心臓超音波検査

## 概要

### 背景：

心外膜脂肪 (Epicardial adipose tissue: EAT) やメタボリック症候群は心房細動 (Atrial fibrillation: AF) の発症や維持に重要な役割を果たしていると考えられている。心房細動に対するカテーテルアブレーション (Catheter ablation: CA) 後に左房リバースリモデリング (Reverse atrial remodeling: RAR) が起こることが報告されているが、EAT やメタボリック症候群が RAR に及ぼす影響や RAR と CA 後の AF 再発との関係は明らかでない。

### 目的：

本研究では、メタボリック症候群の有無や経胸壁心エコー図検査で評価した EAT が CA 後の RAR に及ぼす影響について検討した。さらに、RAR が CA 後の AF 再発に及ぼす影響について検討した。

### 方法と結果：

CA を施行し、CA 施行前、CA 施行後 3, 6, 12 カ月に心エコー図の経時的フォローアップが施行されている連続 104 例を対象とした。EAT は右室前面に位置する厚さで評価し、RAR の有無は CA 後 3 カ月時点で CA 前と比較して 10% 以上左房容積係数 (LAV index) が縮小したものと定義した。CA 後、104 例中 57 例 (55%) で RAR を認めた。RAR の欠如は、厚い EAT ( $4.92 \pm 1.65$  vs.  $3.92 \pm 1.17$  mm,  $P=0.0005$ )、CA 前の LAV index が小さいこと ( $24.6 \pm 7.5$  vs.  $28.8 \pm 10.6$  mL/m<sup>2</sup>,  $P=0.0233$ )、メタボリック症候群の存在 (62% vs. 28%,  $P=0.0006$ ) と有意な相関関係を認めた。厚い EAT とメタボリック症候群の存在は CA 後の RAR 欠如を予

測する独立した因子であった。また、厚い EAT の存在は CA 後 AF 再発の独立した予測因子であったが ( $5.05 \pm 2.19$  mm vs.  $4.17 \pm 1.16$  mm,  $P=0.0116$ )、メタボリック症候群の存在は予測因子とはならなかった ( $48\%$  vs.  $42\%$ ,  $P=0.62$ )。CA 後、AF 非再発群、AF 再発群いずれの群においても、12 カ月間で有意な体重変化がない (AF 非再発群 :  $65.8 \pm 12.4$  kg vs.  $65.7 \pm 12.5$  kg,  $P=0.62$ ; AF 再発群 :  $67.9 \pm 14.0$  kg vs.  $68.0 \pm 14.0$  kg,  $P=0.86$ ) にも関わらず、AF 非再発群においては、EAT の有意な減少 ( $4.17 \pm 1.16$  mm vs.  $3.65 \pm 1.16$  mm,  $P<0.0001$ ) を認めたが、AF 再発群においては有意な変化を認めなかった ( $5.05 \pm 2.19$  mm vs.  $4.73 \pm 2.21$  mm,  $P=0.19$ )。

#### 結語 :

厚い EAT とメタボリック症候群の存在は、CA 後の RAR 欠如と強い関連を認めた。EAT は CA 後の AF 再発と関連しており、AF 再発を認めなかった群では EAT が減少していた。このことから、EAT 量と AF は一方向ではなく、相互に影響する可能性を示唆している。

## 緒言

はじめに

心房細動とは：

心房細動 (atrial fibrillation: AF) は日常臨床で最も一般的な不整脈であり、脳梗塞や心不全をはじめとする重篤な合併症を引き起こす疾患である<sup>1</sup>。日本における AF の有病率は加齢とともに増加し、2003 年に行われた定期健診の結果からまとめられた日本循環器学会の疫学調査<sup>2</sup>では、80 歳以上での有病率は男性で 4.4%、女性では 2.2%である (図 1)。各年齢層における有病率を日本の人口にあてはめて計算すると、2050 年にわが国で AF を持つ人口は約 103 万人で、予測総人口 9518 万人の 1.09%を占めると推計されている<sup>2</sup>。超高齢化社会を迎え AF 患者が増加する中で、致命的合併症である脳梗塞が問題となる。AF では有効な心房収縮が消失することにより左房内および左心耳内の血流速度が低下し、左房内血栓形成をきたす。左房内血栓が時に剥がれ、心原性脳梗塞を引き起こす。心原性脳梗塞はノックアウト型脳梗塞といわれ、重症化しやすいため、抗凝固薬による予防が極めて重要である。

非弁膜症性心房細動では、脳梗塞発症のリスクが集積すると脳梗塞の発症率が上昇することが注目され、CHADS<sub>2</sub>スコアが提唱されている<sup>3</sup>。これは、心不全、高血圧、年齢 (75 歳以上)、糖尿病、脳梗塞/一過性脳虚血発作からなるスコアで、脳梗塞年間発症率が 5~8%/年である前 4 つの項目で各 1 点、12%/年に達する脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往には 2 点を付与し、合算して計算するものである。本邦のガイドラインでは、1 点で抗凝固薬考慮可、2 点以上で抗凝固薬が推奨されている。CHADS<sub>2</sub>スコアは簡便であり、脳梗塞リスク評価および抗凝固療法の適応判断に広く用いられている。さらに、CHADS<sub>2</sub>スコアよりもリスクを細かく評価し CHADS<sub>2</sub>スコア 1 点以下の群から高リスク群や、

極めて低リスクの群を抽出することを目的に導入されたのが CHADS<sub>2</sub>-VASc スコアである<sup>4</sup>。血管疾患、65～74 歳、女性にそれぞれ 1 点を付与し、75 歳以上が 2 点となっていることが CHADS<sub>2</sub> スコアと異なる。

加齢が AF 発症の主要な危険因子であるが、それ以外に高血圧、虚血性心疾患、弁膜症、うっ血性心不全、糖尿病、甲状腺機能亢進症、飲酒などが知られている<sup>5</sup>。また、頻度は少ないが、これらの危険因子をもたない孤立性心房細動 (lone AF) も存在する<sup>6</sup>。高血圧や糖尿病などのメタボリック症候群の構成要因も従来から AF 発症の危険因子として知られていたが、生活習慣病の増加により、メタボリック症候群そのものも AF 発症・維持の危険因子として報告されるようになった<sup>7</sup>。さらにメタボリック症候群と相関が認められる心外膜脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) が AF 発症に関与しているとの報告も、日本大学の報告を含め散見される<sup>8-10</sup>。

#### 心房細動の病型：

AF はその持続時間から、発作性 (paroxysmal AF: PAF、発症後 7 日以内に洞調律に復帰したもの)、持続性 (persistent AF: PerAF、発症後 7 日以上 AF が持続しているもの)、および永続性 (chronic AF: CAF、電気的あるいは薬理的に除細動不能のもの) に分類される。PAF は年間約 5.0～8.6% の頻度で慢性化し、5 年で約 25% が CAF に移行すると報告されている<sup>11</sup>。また、合併心疾患の有無により、lone AF、二次性 AF、弁膜症性 AF、非弁膜症性 AF に分類されることもある。

#### 心房細動の病態：

AF とは心房が不規則で非常に速い無秩序な興奮を繰り返している状態であ



り、刺激生成の異常と興奮伝導の異常により発生する。刺激生成の異常には、静止膜電位の減少や内在性の自動能の亢進によって生じる異常自動能 と、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷に起因する拡張期電位の振動と活動電位の延長に伴う再分極相電位の振動のいずれかがトリガーとなって生じる撃発活動(triggered activity)がある。興奮伝導の異常には、心筋組織局所の伝導遅延や不応期の短縮によって形成されるリエントリーがある。これらの電気生理学的機序により、細かく不規則な興奮伝導が左房内に生じ、高頻度の興奮が起こる。

Haissaguerre らは AF のトリガーとなる期外収縮の 94%が肺静脈由来であったことをはじめて報告した<sup>12</sup>。肺静脈がトリガーの起源となる理由は十分に解明されていないが、肺静脈固有の自動能が EAT 内に存在する自律神経叢である ganglionated plexi(GP)からの交感神経刺激により顕在化する可能性や<sup>13</sup>、肺静脈圧上昇に伴う伸展刺激が伸展誘発チャンネルを介して自動能を亢進させる可能性<sup>14</sup>、また、肺静脈周囲心筋の不均一性から生じる興奮伝導遅延やマイクロリエントリー<sup>15</sup>が示唆されている。発生した心房細動の維持機構には、興奮波が渦巻き状に旋回し、さらに渦巻き波が「さまよい運動(meandering)」をするとされる spiral reentry 説<sup>16</sup>がある。渦巻き波の meandering により興奮波が分裂したり新しく発生したりすることが可能となるとされている。維持された AF が持続すると、後述する電気的リモデリングおよび構造的リモデリングが起こる。

#### 心房細動の治療：

AF の治療には洞調律化を目的とするリズムコントロールと、AF 自体を受容し心拍数の調節を主眼におくレートコントロールがある。主に PerAF を対象とした、AFFIRM 試験<sup>17</sup>、RACE 試験<sup>18</sup>、STAF 試験<sup>19</sup>において、両治療群間の生命予後に差は認められなかった。本邦における J-RHYTHM 試験<sup>20</sup>において

も、両治療群間において死亡率、脳梗塞および入院率のいずれにも差は認めなかった(図 2)。

### 心房細動に対するカテーテルアブレーション治療：

前述のように、AF のトリガーとなる期外収縮の 94%が肺静脈由来であったことが示されている<sup>12</sup>。このため、肺静脈を電氣的に隔離することにより AF のトリガーを肺静脈内に閉じ込め、左房へ興奮が伝播させなくすることにより AF 発症を抑制する肺静脈隔離術(Pulmonary vein isolation; PVI)が現在の心房細動アブレーションの基本となっている。薬物治療抵抗性の有症候性 PAF に対するカテーテルアブレーションは不整脈の非薬物療法ガイドライン(日本循環器学会・2011 年改定版)において class I に位置づけられている。高周波アブレーションは、同側上下肺静脈にそれぞれ先端リング状カテーテル(Lasso catheter)を挿入し(Double Lasso 法)、Lasso カテーテルの手前の肺静脈前庭部を高周波通電にて線状に焼灼し、上下肺静脈を同時に隔離する拡大同側肺静脈隔離術が一般的である。この方法では上下肺静脈周囲を一周焼灼し、Lasso カテーテルで記録される肺静脈電位を消失させる。一方、冷凍凝固によるクライオアブレーションは、バルーンカテーテルと冷凍アブレーション装置であるクライオコンソールとを使用し、標的肺静脈をバルーンで閉塞させることで組織と密着させ、カテーテル先端から注入した造影剤流出の有無で閉塞を確認したのちに冷凍凝固を行う。初期治療として抗不整脈薬治療と PVI を比較したランダム化試験における洞調律維持率は、抗不整脈薬群の 8~34%と比較して PVI 群で 66~89%と有意に高いことが報告されている<sup>21</sup>。さらに従来の高周波カテーテルによる PVI とクライオバルーンによる PVI を比較した大規模ランダム化試験である FIRE and ICE 試験において、クライオバルーンは従来の高周波による PVI とほ

ば同様の洞調律維持率であることが報告されている<sup>22</sup>。

### 心房細動による心房筋のリモデリング：

#### 1) 電気的リモデリング：

AFの多くは、PAFとして発症しながら徐々にその頻度と持続時間を増加し、CAFへと移行することが知られている<sup>23</sup>。Wijffelsらは健常なヤギの心房に頻回刺激を加えることで非特異的なAFを誘発し、洞調律に復帰すると再度AFを誘発することを繰り返した結果、AFの持続時間は徐々に延長したことを報告した<sup>24</sup>。この結果から、最初は健常であった心房の電気生理学的特性が徐々に修飾され、AFが持続しやすい状態に変化するという「AF begets AF」という概念が提唱された。この研究は、心房筋環境の変化が不整脈基盤を形成することを示した最初の報告であり、この現象を電気的リモデリングと呼んでいる。これはAFにより心房不応期が短縮し、興奮波長が短縮するため複数興奮波のリエントリーが可能になるものでAFの慢性化の要因として重要である。電気的リモデリングの機序は、心房細動による心房高頻度興奮が生じることで細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇し、それを抑制する内向きL型Caチャンネル電流が減少し、外向きKチャンネル電流が増加することに起因する活動電位持続時間の短縮および不応期の短縮が考えられている。さらに、数時間心房高頻度興奮が持続すると遺伝子発現が変化し、L型Caチャンネルの発現減少、L型Caチャンネル電流の減少による更なる活動電位持続時間の短縮および不応期の短縮が起こり、数週間持続すると、心房筋間のギャップ結合に参与するコネクシンの発現が減少し、興奮伝導速度を低下させ、リエントリーが生じやすくなる。この電気的リモデリングは、AF持続後、数時間から始まり数週間後に完成するといわれている。

## 2) 構造的リモデリング :

AF が数週間以上持続すると、心房筋の肥大、心房組織の間質増殖、線維化、細胞死および心房の拡大といった構造的変化が起こり、これらの組織学的変化を構造的リモデリングと呼んでいる<sup>25</sup>。これらの変化のうち、特に線維化は AF 維持に重要な病理組織学的変化であり、伝導速度の低下や不均一化によりリエントリーを起こし易くする素地を形成する。AF が持続すると左室拡張末期圧の上昇に伴い左房圧が上昇し、左房が拡大する。この機械的刺激が細胞内アンギオテンシン II を増加させ angiotensin II type 1 (AT1) 受容体を介して細胞外シグナル制御キナーゼを活性化することで線維芽細胞の増殖、心筋細胞の肥大、アポトーシスおよび心房線維化を引き起こす<sup>26</sup>。実験的には、アンギオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬や AT1 受容体拮抗薬(ARB)が AF 誘発性や組織線維化を抑制することが報告されているが<sup>27</sup>、AF 抑制を一次エンドポイントとした J-Rhythm II 試験<sup>28</sup>をはじめとする大規模臨床試験では、ACE 阻害薬や ARB の有意な AF 抑制効果を示すことはできなかった。また、心筋細胞や線維芽細胞から分泌されるトランスフォーミング増殖因子 (Transforming Growth Factor- $\beta$ 1: TGF- $\beta$ 1)が線維芽細胞を活性化し、コラーゲン沈着を引き起こすことや、血小板由来成長因子(Platelet-Derived Growth Factor: PDGF)や結合組織成長因子(Connective Tissue Growth Factor: CTGF)も線維芽細胞の増殖と分化を引き起こすことが知られている。構造的リモデリングは洞調律に復帰することで回復するとされるが、その可逆性はリモデリングの進行度に依存し、高度に進行すると不可逆的な変化となる。

## 3) 洞調律復帰によるリバースリモデリング (RAR)

PVI 後の洞調律維持により左房容積の縮小が起こることが知られており、こ

れを Reverse Atrial Remodeling (RAR)と呼んでいる。心房細動を洞調律に戻すと、短縮していた心房筋不応期が 24 時間かけてほぼコントロール値に戻ることが知られており、電気的リモデリングは可逆的であるとされている。その後、左房心筋は数週の間 stunning の状態が持続したのちに左房収縮機能、左心耳機能（左心耳血流速度）の改善を認める<sup>29,30</sup>。アブレーション後に RAR が起きる機序について、高周波通電部位の左房壁が瘢痕収縮し左房拡大を抑制するためであるとする報告もあるが<sup>31</sup>、多くの研究報告において RAR は左房機能の改善を伴っており、単に瘢痕化によるものではなく、左房筋の器質的および組織的変性が可逆的に改善するためと考えられる。アブレーション治療後に起こる RAR は肉眼的には左房容積の縮小として観察され、術後 3~6 カ月にかけて縮小のピークを迎えることが報告されている<sup>32</sup>。心エコー図検査により計測される左房容積(left atrial volume: LAV)を体表面積で補正した左房容積係数(left atrial volume index: LAV index)の日本人における正常値は男性で  $24 \pm 7(\text{mL}/\text{m}^2)$ 、女性で  $25 \pm 8(\text{mL}/\text{m}^2)$ である。RAR は過去の報告において 10%以上の LAV index 縮小として扱われることが多く<sup>33,34</sup>、本研究においても同様の基準を用いて RAR の有無を判定した。AF 患者の剖検例における左房の組織学的検討では、萎縮した左房心筋細胞に混在して、萎縮した心筋細胞機能を代償していると考えられる肥大した心筋細胞を認めることが報告されている<sup>35</sup>。この萎縮と肥大の混在の割合は症例ごとに異なり、萎縮・肥大の割合が左房リバースリモデリングを起こす可能性と相関し、肥大した心筋細胞が多く観察される症例、すなわち代償反応が豊かな症例ほど左房リバースリモデリングの可能性が高いことが推察されている。

## メタボリック症候群と心房細動との関係

メタボリック症候群とは、肥満があり、さらに高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常のうち2つ以上が蓄積している状態である。メタボリック症候群は内臓脂肪蓄積を基盤とする病態であることから、日本内科学会をはじめとする国内8医学会によって策定されたメタボリック症候群の診断基準<sup>36</sup>では、ウエスト径が男性で85cm以上、女性で90cm以上の場合を内臓脂肪が蓄積している腹部肥満であるとして必須項目としている。国際糖尿病連合(International diabetes federation; IDF)の診断基準では女性よりも男性のウエスト径が大きい点(女性80cm以上、男性94cm以上)で本邦の基準と逆転している。この違いが生じた理由は、本邦では内臓脂肪を直接計測できるCTスキャンが普及しており、豊富なデータ蓄積があることから、CTで計測した内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>にあたるウエスト周囲径を基準値としたのに対し、IDFでは肥満度判定の基準であるBMI値30の人のウエスト周囲径を内臓脂肪蓄積の間接的な基準値に採用したためである。

メタボリック症候群はAF新規発症の危険因子<sup>7</sup>であり、メタボリック症候群の構成要因である高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常も各々単独でAFの危険因子として知られている<sup>37-43</sup>。また、AF発症リスクはメタボリック症候群の項目を満たす数が増えるに従って増加し、メタボリック症候群の重症度がAF発症に関与していることも示唆されている<sup>7</sup>。さらに、メタボリック症候群において亢進している炎症や酸化ストレスもまたAFの危険因子であることが報告されている<sup>44</sup>。Framingham StudyではBMIが30以上の群では25未満の群と比較して、男性は1.52、女性は1.46のAF発症に対するハザード比を示しており、肥満によりLAVが拡大することがAFの発症を促すと説明されている<sup>43</sup>。

### 心外膜脂肪 (epicardial adipose tissue: EAT) と心房細動との関係：

EAT は心外膜内側に位置する異所性脂肪である(図 3)。肥満患者は非肥満患者と比較して EAT 量が増加している<sup>45</sup>。EAT 量が AF 罹患に関与しているという報告は散見され<sup>9,10</sup>、Thanassoulis らは、EAT は AF の危険因子を多因子で補正後も独立した危険因子であると報告した<sup>10</sup>。さらに Nagashima らは、非 AF 患者、PAF 患者、PerAF 患者の順で有意に EAT 量が増加していると報告した<sup>8</sup>。EAT 量と AF 持続時間との関連を認めた機序として炎症性サイトカインの関与が挙げられる<sup>46,47</sup>。左房と EAT は接しており、また EAT から分泌される腫瘍崩壊因子(tumor necrosis factor-alpha; TNF- $\alpha$ )、TGF- $\beta$ 1、インターロイキン-6(interleukin-6; IL-6)などの炎症性サイトカインが冠静脈を介して心房に流入することで電気的および構造的リモデリングを引き起こし、AF の発生に関与することが示唆されている。また、心臓周囲に存在する自律神経叢である GP は AF 発症維持において重要な役割を担っていると考えられている。GP は EAT 内に存在しており LA 周囲の主に 5 カ所に分布している(図 4)。GP には副交感神経と交感神経がある一定の割合で存在しており、両者が心房筋に相互に影響を及ぼしている。GP が活性化すると近傍の心房筋、特に PV 内の心房筋で Ca 流入による細胞内 Ca 過負荷により細胞内 Ca 濃度が上昇し、Na/Ca イオンチャネルでの Ca<sup>2+</sup>の細胞外への流出と 3Na<sup>+</sup>の細胞内への流入が活性化することで内向き電流が生じる。この結果、早期後脱分極や遅延後脱分極とそれに続く triggered activity が生じ AF が発生すると考えられている<sup>48</sup>。また、EAT は心房筋の線維化を惹起することで AF の発症・維持に関わっていると考えられている。Venteclaf らは冠動脈バイパス術を施行した患者から採取した EAT をラットの心房筋と培養した結果、心房筋に線維化が起こることを報告した。一方、皮下脂肪と培養した心房筋に線維化は起こらなかった。この結果は、EAT が炎症

性サイトカインの一種である Activin A の分泌を介して線維化を誘導しているものと考えられている<sup>49</sup>(図 5)。さらに、Mahajan らは動物実験において、肥満の羊では脂肪細胞が心房筋に浸潤することで線維化を惹起し、リモデリングを促進していることを報告している<sup>50</sup>。日本大学における犬を用いた研究においても、高脂肪食により肥満化させた犬の心房筋に脂肪浸潤を認めており、EAT 量の増加が心房筋線維化に影響することが示唆されている。

一方で、体重が減少することで EAT 量も減少することが報告されている。Abed らは、肥満の AF 患者に対して厳格な食事運動療法を行うことで、EAT 量の減少および左房、右房の縮小が起こることを報告している<sup>51</sup>。さらに Middeldrop らは、4 年間で 10%以上の体重減少が達成された患者の 88%において AF 持続時間の短縮もしくは AF の消失を認めたと報告しており<sup>52</sup>、体重管理の重要性、および肥満やメタボリック症候群の表現型である EAT 量の減少についても注目されている。



## 背景

PVIは症候性心房細動に対する治療選択として確立されているが<sup>53</sup>、アブレーション技術と戦略の進歩にもかかわらず肺静脈の再伝導や、肺静脈以外の上室期外収縮(non-PV foci)により再発する患者がいる。また、心房拡大や心房筋の線維化として観察される心房リモデリングもAF再発に関与する要因として重要である<sup>54</sup>。PVI後の洞調律維持によりLAVの縮小、すなわちRARが起こることが知られている。RARは洞調律の長期維持に関連しているが<sup>55</sup>、アブレーション後にRARが起こるメカニズムは明らかになっていない。アブレーション後に起こるRARのメカニズムを明らかにすることは、AFアブレーション後の患者管理を行う上で有益となり得る。

一方、肥満、高血圧、脂質代謝異常、高血糖などの心血管危険因子からなるメタボリック症候群は、AFの是正可能な危険因子として知られている<sup>37-43</sup>。メタボリック症候群の患者は内臓脂肪が増加している傾向がある<sup>56-58</sup>。内臓脂肪の一種である心臓周囲脂肪組織は、心外膜外側に位置する心膜外脂肪(paracardial fat)と心外膜内側に位置する心外膜脂肪(epicardial fat)/心外膜脂肪組織(EAT)からなる(図3)。特にEATはメタボリック症候群の構成要因の重要な要素と考えられており、AFの進行にも関与している<sup>8,10,59</sup>。そのため、メタボリック症候群およびEATの存在がアブレーション後のRARおよび洞調律維持を妨げる可能性が考えられる。EATはコンピュータ断層撮影法(computed tomography: CT)または磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)によって同定可能であり、特定のソフトウェアを用いて定量評価される<sup>8,60</sup>。しかしながら、これらの測定は煩雑であり、日常臨床で一般的に活用することは困難である。経胸壁心エコー図検査はAF患者の管理において一般的に行われる検査であり、EATの厚さを単純かつ非侵襲的に計測することができる。実際に、心

エコー図で計測した右室前面の EAT の厚さは、3D CT から計測された EAT 容積と有意な相関関係を認めていると報告されている<sup>61</sup>。

## 目的

本研究では、メタボリック症候群の存在および心エコー図検査で計測した EAT の厚さが、アブレーション後の RAR と AF 再発に与える影響について検討した。

## 方法

### 対象患者

本研究は、2015 年 6 月～2016 年 11 月に当院でカテーテルアブレーションを施行した、過去にカテーテルアブレーション治療歴のない AF 患者連続 104 例（男性 75 例、女性 29 例、平均年齢  $63\pm 10$  歳）を対象とした。104 例全例において、アブレーション前日、アブレーション後 3 カ月、6 カ月、12 カ月で心エコー図検査が施行された。本研究は、ヘルシンキ宣言を遵守し、かつ日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会、臨床研究審査委員会の承認（整理番号: RK-180213-12）を取得して施行した。

### 血液生化学検査

血液サンプルはアブレーション施行前に頸静脈に留置したシースから空腹状態で採血し、血液生化学検査を施行した。全例で高感度 C-反応性タンパク質 (high-sensitivity C-reactive protein; hs-CRP)、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプ

チド(N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NT-pro BNP)、クレアチニン、インスリン濃度を測定した。

### 電気生理学的検査およびカテーテルアブレーション

術前に1ヶ月以上の抗凝固療法を行い、すべての抗不整脈薬は半減期の5倍以上の期間内服を中止し、検査を施行した。肺静脈隔離術は、プロポフォール及びフェンタニルの併用による鎮静鎮痛下にコンタクトフォースベースドアブレーション(Contact Force-based ablation; CF-based ablation)またはクライオバルーンアブレーション(Cryoballoon ablation; CBA)が行われた<sup>44</sup>。はじめに右内頸静脈から冠静脈洞にカテーテルを留置し、続いて右大腿静脈から3本のロングシースを挿入し心腔内超音波ガイド下に心房中隔を穿刺した。CF-based ablation 施行群では、左房内に2本のリング状電極カテーテルを挿入し、CARTO 3 system(Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA)を用いて構築した左房/肺静脈の3次元マップガイド下に、コンタクトフォースをリアルタイムで定量できるアブレーションカテーテル(Thermocool Smart Touch; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA)で焼灼を行った。CBA 施行群では、20極円形マッピングカテーテル(4-mm interelectrode spacing; Inquiry AFocus II EB catheter; St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN)で得られたデータから、Ensite NavX mapping system(St. Jude Medical)を用いて左房/肺静脈の3次元構築を行った。径28mmのクライオバルーン(CB-Adv)(Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA)を肺静脈内に挿入し、肺静脈口で拡張させカテーテル先端からの造影剤流出がないことを確認することで肺静脈閉塞を確認したのちに、各肺静脈を冷凍アブレーションした。

すべての患者において、肺静脈電位の消失、または肺静脈電位の左房との解離と、隔離ラインにおける両方向性ブロックを肺静脈隔離術のエンドポイント

とした。

## 心エコー図検査

心エコー図検査は Vivid 7 cardiovascular ultrasound system (GE Vingmed Ultrasound A.S., Horten, Norway) を使用し、アブレーション術前と術後 3、6、12 カ月に施行した。標準的な測定項目に加え、Teichholtz 法で左室駆出率を測定し、傍胸骨左室長軸像の左房経、四腔断面像の左房短径および長径を用いて、Ellipse 法にて左房容積 (Left atrium volume; LAV) を測定した<sup>62</sup>。さらに、左房容積を標準化するために、体表面積で除することで左房容積係数 (Left atrium volume index; LAV index) を算出した。EAT は心臓全体のうち右室前面に最も多く分布しているため、右室前面に存在する厚さを評価した。EAT は傍胸骨左室長軸像および左室短軸像において心筋と心外膜に挟まれた空間を収縮末期で計測し、不均一で白色斑点のある外観によって心嚢水と区別した。EAT 計測における観測者間および観測者内での再現性の評価には級内相関係数を用いた。左室拡張機能の評価として、左室流入血流速波形と組織ドプラ法を用いた僧帽弁輪部速度を測定した。左室流入血流速波形は、心尖部三腔像あるいは四腔像においてサンプルボリュームを僧帽弁弁尖に置き、超音波パルスドプラ法を用いて波形を記録し、急速流入血流期血流速波形 (E 波) と心房収縮期血流速波形 (A 波) の高さ (cm/sec) を計測した。僧帽弁輪部速度は、心尖部四腔像にて僧帽弁輪部 (中隔側) にサンプルボリュームを置き、組織ドプラ法にて波形を記録し、拡張早期の陰性波 (E' 波) と心房収縮期の陰性波 (A' 波) を計測した。RAR は術前と比較し術後 3 カ月時点で 10% 以上 LAV index が縮小したものと定義した<sup>33,34</sup>。

## 心エコー図検査による EAT 計測の妥当性

TTE で計測した EAT の厚さの信頼性を証明するために、3D CT から計測した全心外膜脂肪量(Total epicardial adipose tissue; total EAT)、左房周囲脂肪量(peri left atrium adipose tissue; peri-LA EAT)との相関をすべての患者で検証した。320 列 CT(Aquilion ONE, Canon Medical Systems, Tokyo, Japan)を用い、非造影撮影画像から EAT 容積を計測した。解析ソフト(ZIO M900 QUADRA, Amin Co., Ltd., Tokyo, Japan)を使用し、肺動脈～横隔膜レベルでの 0.5mm 間隔の横断面画像から脂肪の濃度である-200～-50 Hounsfield 値を抽出して total EAT を構築し、そこから僧帽弁輪より左室側と右室前面、右房前面、右房右側、冠静脈洞以下の EAT を除去することで peri-LA EAT を構築し、EAT 容積を計測した<sup>8</sup>(図 6)。

## メタボリック症候群の診断基準

メタボリック症候群は日本内科学会、日本動脈硬化学会など国内 8 医学会により策定された合同基準<sup>36</sup>に基づいて判定した。診断基準は、大項目 1)腹腔内臓脂肪蓄積(ウエスト周囲径: 男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$ )を満たし、小項目 1)HDL コレステロール $<40\text{ mg/dL}$  かつ/または 中性脂肪 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 、2)空腹時血糖値 $\geq 110\text{ mg/dL}$ 、3)収縮期血圧 $\geq 130\text{ mmHg}$  かつ/または 拡張期血圧 $\geq 85\text{ mmHg}$ 、のうち 2 項目以上を満たすものとして判定した。

## アブレーション術後経過

すべての患者は術後、1、3、6、12 カ月とその後は 6 カ月毎に外来にて動悸症状ならびに検脈による AF 検出を含めた病歴の聴取と 12 誘導心電図を施行、6、12 カ月の時点で 24 時間ホルター心電図が施行された(図 7)。AF 再発は 3 カ月のブランキング期間後の心電図または 24 時間ホルター心電図で 30 秒以上

の AF があるものと定義した。

## 統計学的解析

連続変数は平均値±標準偏差で示した。術後追跡期間、血清学的指標は正規分布しないため、中央値および四分位値で表記した。術後 RAR の有無、AF 再発の有無で 2 群に分割し、正規分布している連続変数の 2 群間比較には Student の *t* 検定を、正規分布しない連続変数の 2 群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。カテゴリー変数はパーセント表記し、カテゴリー変数の差はカイ二乗検定または Fisher の直接確率検定によって解析した。異なる時点で計測された連続変数の群内差異は対応のある *t* 検定によって解析した。単変量解析で  $P < 0.1$  の項目を Logistic regression 解析に投入したが、多重共線性を避けるために TTE で計測した EAT を多変量解析に投入し、3D CT で計測した EAT は除外した。EAT および LAV index は連続変数として Logistic regression 解析に組み入れた。CHADS<sub>2</sub> スコアは各因子の有無を合計したものであり、さらに CHADS<sub>2</sub> の各因子と AF 再発とには相関を認めないことから多変量解析は行わなかった。観測者間および観測者内での再現性の評価は Bland and Altman 解析を用いた。P 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。全ての統計は MedCalc Software Version 16.4.1(Mariakerke, Belgium)を用いて解析した。

## 結果

### 対象患者の臨床的特徴

全 104 例および RAR の有無で分割した 2 群間における患者背景、血清学的指標、心エコー図指標、CT 指標およびアブレーション指標を表 1 に示す。全 104 例において、男性 75 例(72%)、平均年齢  $63 \pm 10$  歳、平均 body mass index(BMI)  $23.9 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>、高血圧罹患者 55 例(53%)、糖尿病罹患者 21 例(20%)、持続性心房細動 46 例(44%)、発作性心房細動 58 例(56%)、平均 CHADS2 スコア  $0.99 \pm 0.91$  点であった。術後、AF 再発予防目的に 60 例(58%) に抗不整脈薬投与が行われた。

全体では術前と比較した術後 3 カ月での LAV index は有意な減少を認めた(術前: $26.9 \pm 9.5$  mL/m<sup>2</sup> vs. 術後 3 カ月: $23.6 \pm 8.4$  mL/m<sup>2</sup>,  $P < 0.0001$ )。その中で 104 例中 57 例(55%)に RAR を認め、23 例(22%)に AF 再発を認めた。

### 心エコー図で計測した EAT の再現性と検証

Bland and Altman 解析において、心エコー図で計測した EAT の厚さに関する測定者間および測定者内の再現性は、測定者間バイアスは 0.19 mm、測定者内バイアスは 0.16 mm で 95%一致限界はそれぞれ  $-0.42 \sim 0.03$  mm、 $-0.02 \sim 0.33$  mm と再現性は良好であった(図 8)。全 104 症例において 3D CT 画像から EAT 量を計測した。非造影 3D CT 画像から得られた EAT 容積は total-EAT  $205 \pm 67$  cm<sup>3</sup>、peri-LA EAT  $61 \pm 24$  cm<sup>3</sup> であり、心エコー図で計測された EAT の厚さとの相関はそれぞれ total EAT( $r = 0.6741$ ,  $P < 0.001$ )、peri-LA EAT( $r = 0.6387$ ,  $P < 0.001$ )と有意な正の相関を認めた(図 9)。

## RARの有無を規定する因子

RARの有無で分類した2群間(RAR(+))群、RAR(-)群)の各測定項目を表1、RARの有無を示した代表的画像を図10に示す。RAR(-)群はRAR(+))群と比較し、メタボリック症候群の比率が有意に高率で(62% vs. 28%,  $P=0.0006$ )、術前のLAV indexが有意に低値であり( $24.6\pm 7.5$  mL/m<sup>2</sup> vs.  $28.8\pm 10.6$  mL/m<sup>2</sup>,  $P=0.0233$ )、EATが有意に厚かった( $4.92\pm 1.65$  mm vs.  $3.92\pm 1.17$  mm,  $P=0.0005$ )。3D CTで計測したEAT容積も同様に、RAR(-)群はRAR(+))群と比較しtotal EAT、peri-LA EATともに高値を呈した(total EAT:  $245\pm 61$  cm<sup>3</sup> vs.  $173\pm 53$  cm<sup>3</sup>,  $P<0.0001$ ; peri-LA EAT:  $74\pm 22$  cm<sup>3</sup> vs.  $51\pm 20$  cm<sup>3</sup>,  $P<0.0001$ )。さらに、RAR(-)群はRAR(+))群と比較し血清インスリン値が有意に高値で( $5.3$  [3.8-7.3]  $\mu$ U/mL vs.  $3.5$  [2.6-5.5]  $\mu$ U/mL,  $P=0.0431$ )、アブレーション法による差異ではCBAの割合が有意に高率であった( $53\%$  vs.  $33\%$ ,  $P=0.0423$ )。年齢、性別、持続性心房細動の割合、NT-pro BNP、Cr、Hs-CRPやLAV indexを除く心エコー図指標には2群間に有意差を認めなかった。単変量解析にて有意差を認めた因子により多変量解析を行ったところ、EAT厚(odds ratio [OR] 1.48, 95% CI 1.04–2.11,  $P=0.0288$ )、メタボリック症候群の存在(OR 5.47, 95% CI 2.01–14.92,  $P=0.0009$ )とLAV indexが(OR 0.93, 95% CI 0.87–0.99,  $P=0.0212$ )、RAR欠如の強い予測因子であった(表2)。

## RARとAF再発

観察期間中央値658(373-803)日にて104例中23例(22%)にAF再発を認めた(図11)。非再発群および再発群における各測定項目を表3に示す。非再発群と比較して再発群では有意に心エコー図で計測したEATが厚く( $5.05\pm 2.19$  mm vs.  $4.17\pm 1.16$  mm,  $P=0.0116$ )、3D CTで計測したEAT容積が大きく(total EAT:  $249\pm$



78 cm<sup>3</sup> vs. 192 ± 58 cm<sup>3</sup>,  $P=0.0002$ ; LA, Peri-LA EAT: 79 ± 26 cm<sup>3</sup> vs. 56 ± 20 cm<sup>3</sup>,  $P<.0001$ )、術後抗不整脈薬内服率が高く(78% vs. 52%,  $P=0.0244$ )、CHADS<sub>2</sub>スコアが有意に小さかった(0.65±0.71 vs. 1.09±0.94,  $P=0.0425$ )。非再発群と再発群においてRAR 欠如の割合に有意差は認めなかった(61% vs. 41%,  $P=0.0885$ )。尚、メタボリック症候群、LAV index を含むその他の項目に有意差は認めなかった(メタボリック症候群: 48% vs. 42%,  $P=0.6189$ ; LAV index: 26.0±7.8 mm/m<sup>2</sup> vs. 27.2±10.0 mm/m<sup>2</sup>,  $P=0.5812$ )。

12 カ月の観察期間後、非再発群において有意な EAT の減少を認めたが(術前: 4.17±1.16 mm; 術後 12 カ月: 3.65±1.16 mm,  $P<0.0001$ )、再発群においては有意な変化を認めなかった(術前: 5.05±2.19 mm; 術後 12 カ月: 4.73±2.16 mm,  $P=0.1892$ )(図 12)。両群ともに、12 カ月の観察期間後に体重の有意な変化は認めなかった(非再発群: 術前: 65.8±12.4 kg, 術後 12 カ月: 65.7±12.5 kg,  $P=0.6223$ ; 再発群: 術前: 67.9±14.0 kg 術後 12 カ月: 68.0±14.0 kg,  $P=0.8569$ )。LAV index の減少と EAT 減少との間には有意な相関関係は認めなかった( $r=-0.1778$ ,  $P=0.0710$ )。

## 考察

### 総合考察

本研究では3つの知見が得られた。第一に、EAT およびメタボリック症候群は、アブレーション後のRAR 欠如の独立した規定因子であることが多変量解析で示され、第二に、EAT はアブレーション後のAF 再発との有意な関連を認め、第三に、アブレーション後の洞調律維持は、EAT 減少に有意に関連してい

ることが初めて示された。

### アブレーション後に起こる RAR の機序

本研究では、アブレーション後に LAV index が減少する RAR が全体の 55% に認められた。これまでもアブレーション治療により、LAV index が縮小することは知られていた。過去の報告では、加齢、高血圧症や持続性心房細動の存在や心房筋伝導障害を示す P 波持続時間の延長が、アブレーション後の LAV 縮小率の減弱に関連していると報告されており<sup>63,64</sup>、本研究の結果は、RAR の機序を知るうえで、新たな知見を加えることになる。本研究の対象患者において、メタボリック症候群の存在と厚い EAT は、アブレーション後の RAR 欠如の独立した予測因子であった。しかし RAR 欠如はアブレーション後 AF 再発の予測因子ではなかった。この理由として、本研究の再発患者の中にはメタボリック症候群がなく EAT が薄い、痩せ形の患者（女性など）が含まれていることが挙げられる。痩せ型体形の患者の再発には左房リモデリングの程度に起因しない肺静脈以外が起源の AF (non PV foci) が関与していることがあり、RAR の有無が再発に関与しなかった可能性が考えられる<sup>65</sup>。メタボリック症候群および EAT は、AF の発症や維持に関連していることが報告されている<sup>8,66</sup>。メタボリック症候群の構成要因である肥満、高血圧、高血糖、脂質代謝異常は、各々左房筋リモデリングに強く関連していると言われており<sup>7,37-43</sup>、EAT 量の増加はメタボリック症候群の状態が蓄積したことの表現型である。さらに、EAT 量の増加は、遊離脂肪酸やアディポネクチン、レジスチン、炎症性サイトカインなどの生理活性物質および、GP からの直接の作用により心房リモデリングを促進させていると報告されている<sup>8,10,59,60</sup>。これらの、EAT が左房リモデリングに及ぼす複合的要因はアブレーション前のみならず後も同様に存在する

33,66。本研究の結果は、メタボリック症候群や EAT に起因する AF 基質の存在や促進因子が、アブレーションにより得られる心房細動の抑制効果を凌駕し、RAR を妨げている結果になっているのではないかと推察される。

なお、術前の小さい LAV index も RAR 欠如の独立した予測因子であったが、これはそもそも構造的リモデリングをあまり来していなかった群であったために、RAR を数値的に定義した LAV 縮小量以上の縮小がみられなかったものと思われる。

### **EAT が AF 再発に及ぼす影響**

本研究において、アブレーション後に AF の再発を認めずに洞調律を維持した群では、12 カ月後 EAT が有意に薄くなっていた。EAT が減少した代表的画像を図 13 に示す。もともと存在する EAT 量が減少するか否かに関しては、ダイエットや薬剤による効果で検証されている。体重減少によって EAT 量が著明に減少し、その結果として炎症性細胞である可溶性 CD40 リガンド(sCD40L)が減少することが報告されている<sup>45</sup>。また、2 型糖尿病患者において、ヒト GLP-1 アナログ(an analog of glucagon-like peptide-1)であるリラグルチド、選択的 DPP-4 阻害剤(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor)であるシタグリプチン、選択的 SGLT2(sodium-glucose co-transporter-2)阻害剤であるダパグリフロジンが EAT 量を減少させると報告されている<sup>67-69</sup>。本研究の AF 非再発群では、有意な体重減少がないにも関わらず、アブレーション後に EAT の減少を認めた。これは、体重減少や薬剤のよる効果以外で EAT が減少したとする初めての報告である。これまで、EAT は炎症性マーカーや GP などの影響による AF 発症維持の一要因であることを示唆する報告は数多く存在した<sup>8,10,59,60</sup>。しかし本結果は、逆に AF の存在が EAT に影響を与える要因となっている可能性を示唆する

所見になり得る。

AF アブレーション後に EAT 量が減少する機序を考察する上で有力ないくつかの報告がある。第一に、心筋のエネルギー源に基づく仮説である。EAT は心筋の代謝需要が多い状態において、エネルギー源として遊離脂肪酸(free fatty acids; FFAs)を放出すると考えられている<sup>70</sup>。動物実験では、AF 誘発により心房筋酸素消費量と冠動脈血流量が約 3 倍に増加し、心房収縮期能不全が起こることが報告されている<sup>71,72</sup>。したがって、AF 患者の左房周囲脂肪の蓄積は、AF により増大した左房運動エネルギーによって心房筋のエネルギー貯蔵能力が低下した結果として起こっている可能性がある。しかしながら、過去にこの仮説を証明した報告はなく、この点を明らかにするため、今後さらなる研究が必要である。局所の脂肪組織は特定の状況下では心筋エネルギー供給に有益であるが、同時に炎症性プロセスによって生じる不利益が生じることも示唆されている<sup>73</sup>。逆に、アブレーション後の洞調律維持は左房収縮機能を改善し、心房筋酸素消費量および冠動脈血流量を減少させる。この左房筋の状態変化が左房筋へのエネルギー供給を低下させ、炎症性プロセスによる負の効果も低下させ、EAT の減少に寄与した可能性が考えられる。実際に、日本大学の過去の研究において hs-CRP、インターロイキン 6(interleukin-6; IL-6)、マトリックスメタロプロテアーゼ 2(matrix metalloproteinase-2; MMP-2)などの炎症化マーカーおよび線維性マーカーが、アブレーション後に低下することを報告している<sup>32</sup>。加えて、EAT の近接する心房筋への高周波アブレーションは GP 活性を低下させ、AF 再発を抑制させることも報告している<sup>66</sup>。アブレーションによる洞調律維持は、心筋エネルギー供給の低下、炎症性および線維化バイオマーカーの低下、GP 活性の低下などを通じて EAT の活動性が低下することで、EAT 厚の減少に導いている可能性がある。しかしながら、過去にエネルギー供給源とし

での EAT が遊離脂肪酸を放出するために増大することを示した報告はなく、今後検証されることが期待される。第二に、AF 非再発群において生活習慣が変化した可能性がある。アブレーション治療を契機として、飲酒量の減量、禁煙、運動量の増加、食事内容の改善等の生活習慣の改善が行われ、体重減少としては現れない EAT 量減少が起こり、結果として洞調律を維持することに繋がった可能性がある。生活習慣の改善がアブレーション後の洞調律維持に関与したとすると、メタボリック症候群において EAT 量を減少させるような術後管理が AF 再発抑制のために重要となり得る。

#### メタボリック症候群および肥満が AF 再発に及ぼす影響

メタボリック症候群の存在は、アブレーション後の RAR 欠如と強い関連を認めたが、アブレーション後の AF 再発との関連は認めなかった。過体重および肥満がアブレーション後の AF 再発に影響するかについては議論の余地がある。ある報告では体重 200 ポンド以上、または BMI 25 以上がアブレーション後 12 カ月での AF 再発と関連したとされている<sup>74,75</sup>。一方、BMI と AF 再発との関連は認めなかったとされる報告もある<sup>76,77</sup>。この矛盾した結果の理由の 1 つとして、研究対象患者の過体重および肥満の割合の違いが挙げられる。前者の体重や BMI が AF 再発と関連したとされる報告は、肥満患者が多く含まれた患者群で、対象患者の平均体重や平均 BMI が高値であったのに対し、後者の BMI と AF 再発に関連を認めなかったとされる報告では、肥満患者の割合が低く、平均体重や平均 BMI も低値であった。本研究の患者群は平均 BMI 23.9(kg/m<sup>2</sup>)と比較的低値であったことが、メタボリック症候群および肥満と AF 再発との関連を不明瞭にした可能性がある。メタボリック症候群および肥満と AF 再発との関連を認めなかったもう 1 つの要因として、アブレーション技術

の進歩が挙げられる。CF-based ablation や balloon-based ablation などのアブレーションモダリティの登場は、アブレーション成功率を高めてきた。これらの技術の進歩が、AF 再発へ導くメタボリック症候群の影響を最小限に抑えている可能性がある。それにも関わらず、本研究では、AF 再発群は非再発群と比較して EAT が有意に厚かった。したがって、EAT は、メタボリック症候群や肥満よりも AF 再発を規定する AF 基質のより良い指標となり得る。近年、メタボリック症候群はアブレーション後の慢性期の AF 再発の独立した予測因子であると報告されている<sup>78</sup>。このことから、メタボリック症候群および肥満がアブレーション後の AF 再発に及ぼす影響を明らかにするには、より大きな母集団と長期追跡期間の研究が求められるかもしれない。

## 研究の限界

本研究にはいくつかの限界があげられる。第一に、母集団が小さいことである。しかし、母集団が小さいにも関わらず、厚い EAT の存在は短期予後としての RAR の欠如に、また長期予後としての AF 再発に強く関連を認めた。一方、メタボリック症候群の存在は短期予後としての RAR 欠如に強い関連を認めたが、長期予後としての AF 再発には関連を認めなかった。この結果は、EAT がメタボリック症候群よりも AF 再発を規定する AF 基質により強く関与していることを示唆している。第二に、術前の心房細動持続時間は個々の患者の病歴聴取から推定せざるを得ず、その信憑性が疑わしいため、本研究では用いていない。AF 持続時間が長い症例ほど左房が拡大し、左房筋リモデリングが進行していると考えられるが、再発群、非再発群の両群間の術前の LAV index に有意差は認めないことから、術前の顕在的な左心房リモデリングの進

行度は同程度の集団と考えられる。第三に、術前より投与されていた糖尿病薬の影響が検討されていないことである。しかしながら、本研究の対象患者ではヒト GLP-1 アナログ、選択的 SGLT2 阻害剤投与例は存在しておらず、これらの薬剤の影響は少ないと考えられる。第四に、不要な放射線被ばくを避けるため、術後 12 カ月の EAT が 3D CT で評価されていないことである。しかし、心エコー図法で評価された EAT 厚は 3D CT で評価した EAT 量と強く相関することが報告されており<sup>61,79</sup>、本研究においても過去の報告と同様に有意な相関関係が示された。

#### 本研究の臨床的意義

メタボリック症候群および EAT が AF アブレーション後の経過にどのような影響を与えるかを検討することは、AF 再発の機序解明において有用であると考えられた。また、心エコー図検査で簡便に計測できる EAT が AF の再発予測に有用であることは、実臨床における術後マネジメントに大きく貢献し得る。

## 結語

厚い EAT およびメタボリック症候群の存在は、アブレーション術後の RAR 欠如と強い関連を認めた。アブレーション術後の AF 再発は、厚い EAT と有意に関連したが、メタボリック症候群の存在は有意な関連を認めなかった。この結果は、EAT が AF 再発・維持を助長する基質に強く関与することを示している。一方、アブレーション 12 カ月後、AF 非再発群において EAT が有意に減少したという新たな知見を得た。これは、EAT 量の減少がアブレーション後の経過に良好な経過を与える可能性を示唆しているが、その機序を明らかにするには、今後さらなる研究が必要である。



## 謝辞

本研究にご指導、ご高閲を賜りました奥村恭男主任教授、廣高史教授に感謝申し上げます。

表

表 1. RAR の有無と患者背景、血清学的指標、心エコー図指標、カテーテル指標所見

	全体 (n=104)	RAR (+) (n=57)	RAR (-) (n=47)	P 値
<b>患者背景</b>				
年齢 (歳)	63 ± 10	63 ± 10	64 ± 10	0.6449
性別 (男性)	75 (72%)	40 (70%)	35 (74%)	0.6287
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 ± 3.7	23.0 ± 2.7	25.0 ± 4.5	0.0076
高血圧症	55 (53%)	27 (47%)	28 (60%)	0.2168
糖尿病	21 (20%)	9 (16%)	12 (26%)	0.2203
メタボリック症候群	45 (43%)	16 (28%)	29 (62%)	0.0006
持続性心房細動	46 (44%)	26 (46%)	20 (43%)	0.7556
CHADS <sub>2</sub> スコア	0.99 ± 0.91	0.84 ± 0.94	1.17 ± 0.84	0.0665
CHADS <sub>2</sub> -VASc スコア	1.51 ± 1.17	1.35 ± 1.23	1.70 ± 1.08	0.1296
術後抗不整脈薬内服	60 (58%)	34 (60%)	26 (55%)	0.6580
<b>血清学的指標</b>				
NT-proBNP (pg/mL)	218 (59–551)	183 (59–423)	255 (52–586)	0.8647
Cr (mg/dL)	0.83 (0.70–0.95)	0.84 (0.70–0.95)	0.82 (0.69–0.95)	0.3794
Hs-CRP (mg/dL)	0.04 (0.02–0.10)	0.04 (0.02–0.08)	0.07 (0.03–0.18)	0.0547
インスリン (μU/mL)	4.3 (3.1–6.4)	3.5 (2.6–5.5)	5.3 (3.8–7.3)	0.0431
<b>心エコー図指標</b>				
左心室駆出率 (%)	67.6 ± 8.3	66.7 ± 9.0	68.7 ± 7.4	0.2178
左心房径 (mm)	39.2 ± 5.7	39.4 ± 5.3	38.5 ± 6.3	0.7587
左心房体積 (mL)	46.3 ± 16.2	48.4 ± 17.0	43.7 ± 15.0	0.1415
左心房体積係数 (mL/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 9.5	28.8 ± 10.6	24.6 ± 7.5	0.0233
Mitral E wave, cm/sec	80.6 (64.1–95.3)	80.1 (65.1–91.5)	82.8 (62.7–96.2)	0.8196
E/e' ratio	9.9 (7.9–12.5)	10.4 (8.0–12.4)	9.7 (7.7–12.7)	0.9488
EAT (mm)	4.37 ± 1.48	3.92 ± 1.17	4.92 ± 1.65	0.0005
<b>CT 指標</b>				
Total EAT (cm <sup>3</sup> )	205 ± 67	173 ± 53	245 ± 61	<0.0001
Peri-LA EAT (cm <sup>3</sup> )	61 ± 24	51 ± 20	74 ± 22	<0.0001
<b>カテーテルアブレーション指標</b>				

CF-based ablation / CBA, n	60(58%) / 44(42%)	38(67%) / 19(33%)	22(47%) / 25(53%)	0.0423
左心房内圧 (mmHg)	8 (6-11)	8 (6-10)	8 (7-11)	0.3447
心房細動再発	23 (22%)	9 (16%)	14 (30%)	0.0885

連続変数は平均値±標準偏差、もしくは中央値(四分位値)で表記した。

NT-pro BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) =N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド; hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) =高感度 C-反応性タンパク質; EAT(epicardial adipose tissue)=心外膜脂肪

表 2. RAR 欠如を予測する因子の多変量解析

	Odds ratio	95 %信頼区間	P 値
メタボリック症候群	5.47	2.01 – 14.92	0.0009
EAT, mm	1.48	1.04 – 2.11	0.0288
LAV index, mL/m <sup>2</sup>	0.93	0.87 – 0.99	0.0212
CF-based ablation (vs. CBA)	0.55	0.22 – 1.38	0.2044

EAT(epicardial adipose tissue)=心外膜脂肪; LAV index(left atrial volume index)=左房容積係数

**表 3.** AF 再発の有無と患者背景、血清学的指標、心エコー図指標、カテーテル指標所見

	全体 (n=104)	AF 非再発 (n=81)	AF 再発 (n=23)	P 値
<b>患者背景</b>				
年齢 (歳)	63 ± 10	63 ± 10	62 ± 9	0.6934
性別 (男性)	75 (72%)	60 (74%)	15 (65%)	0.4055
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 ± 3.7	23.8 ± 3.5	24.1 ± 4.4	0.7319
高血圧症	55 (53%)	46 (57%)	9 (39%)	0.1362
糖尿病	21 (20%)	17 (21%)	4 (17%)	0.7059
メタボリック症候群	45 (43%)	34 (42%)	11 (48%)	0.6189
持続性心房細動	46 (44%)	35 (43%)	11 (48%)	0.6954
CHADS <sub>2</sub> スコア	0.99 ± 0.91	1.09 ± 0.94	0.65 ± 0.71	0.0425
CHADS <sub>2</sub> 0-1 点	76 (73%)	56 (69%)	20 (87%)	0.0906
CHADS <sub>2</sub> 2 点以上	28 (27%)	25 (31%)	3 (13%)	0.0906
CHADS <sub>2</sub> -VASc スコア	1.51 ± 1.17	1.60 ± 1.22	1.17 ± 0.94	0.1208
術後抗不整脈薬内服	60 (58%)	42 (52%)	18 (78%)	0.0244
<b>血清学的指標</b>				
NT-proBNP (pg/mL)	218 (59–551)	228 (59–581)	158 (60–280)	0.5392
Cr (mg/dL)	0.83 (0.70–0.95)	0.83 (0.69–0.95)	0.83 (0.73–0.95)	0.7986
hs-CRP (mg/dL)	0.04 (0.02–0.10)	0.04 (0.02–0.10)	0.04 (0.02–0.15)	0.9507
Insulin (μU/mL)	4.3 (3.1–6.4)	4.4 (3.3–7.7)	2.8 (2.8–6.0)	0.1786
<b>心エコー図指標</b>				
左心室駆出率 (%)	67.6 ± 8.3	67.4 ± 8.6	68.3 ± 7.5	0.6423
左心房径 (mm)	39.2 ± 5.7	39.5 ± 5.9	38.4 ± 5.0	0.4007
左心房容積 (mL)	46.3 ± 16.2	46.3 ± 16.2	46.4 ± 16.5	0.9866
左心房容積係数 (mL/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 9.5	27.2 ± 10.0	26.0 ± 7.8	0.5812
Mitral E wave, cm/sec	80.6 (64.1–95.3)	80.8 (64.4–96.2)	80.5 (63.3–91.2)	0.9193
E/e' ratio	9.9 (7.9–12.5)	10.0 (8.2–12.4)	9.4 (7.3–12.3)	0.4547
EAT (mm)	4.37 ± 1.48	4.17 ± 1.16	5.05 ± 2.19	0.0116
RAR の欠如	47 (45%)	33 (41%)	14 (61%)	0.0885
<b>CT 指標</b>				
Total EAT (cm <sup>3</sup> )	205 ± 67	192 ± 58	249 ± 78	0.0002

Peri-LA EAT (cm <sup>3</sup> )	61 ± 24	56 ± 20	79 ± 26	<0.0001
<b>カテーテルアブレーション指標</b>				
CF-based ablation / CBA, n	60 (58%) / 44 (42%)	45 (56%) / 36 (44%)	15 (65%) / 8 (35%)	0.4101
左心房内圧 (mmHg)	8 (6-11)	9 (6-11)	8 (5-10)	0.3886

連続変数は平均値±標準偏差、もしくは中央値(四分位値)で表記した。

## 図説

### 図 1

日本における心房細動罹患率は年齢とともに増加し、80 歳以上では男性で 4.4%、女性で 2.2%まで上昇する。

(2006 年 日本循環器学会疫学調査<sup>2</sup>を元に作成)

### 図 2

主に発作性心房細動を対象とした J-RHYTHM 試験<sup>18</sup>において、リズムコントロール、レートコントロールの両群間で死亡率、脳梗塞および入院率のいずれにも差は認められなかった。

(著作権者からの使用承諾取得)

### 図 3

内臓脂肪の一種である心臓周囲脂肪組織は、心外膜外側に位置する心膜外脂肪 (paracardial fat) と心外膜内側に位置する心外膜脂肪 (epicardial fat) / 心外膜脂肪組織 (EAT) からなる。

(Iacobellis G, et al. Nat Rev Endocrinol 11(6): 363-71. 改変 著作権者からの使用承諾取得)

### 図 4

Anterior posterior (AP) view : 前後像

Posterior anterior (PA) view : 後前像

Right anterior oblique (RAO) view : 右前射位像

Left anterior oblique (LAO) view : 左前射位像

GP は LA 周囲の 5 カ所の領域に高密度に分布している。

Superior left GP (SLGP) : 左上 PV 入口部天蓋部

Marshall tract GP : 左 PV 入口部前壁左心耳間

Anterior right GP (ARGP) : 右 PV 入口部前壁

Inferior left GP (ILGP) : 左下 PV 下縁から左側 LA 底部

Inferior right GP (IRGP) : 右下 PV 下縁から LA 底部右側

(Takahashi K, et al, J Interv Card Electrophysiol. 2016;47:203-212 改変 著作権者からの使用承諾取得)

## 図 5

Venteclefらは人から採取した EAT をラット心房筋と培養し、EAT と培養した心房筋には図中の▲で示された線維化が起こったが、皮下脂肪と培養した左房筋には筋線維化が起こらないことを報告した。

図 A-C は Masson trichrome 染色で、EAT と培養した左房筋には青く染色された線維化を認めるが対照群、皮下脂肪群には認めない。

図 D-F は Picrosirius Red 染色で EAT と培養した左房筋には赤く染色されたコラーゲンを認めるが、対照群、皮下脂肪群には認めない。

(Venteclef N, et.al. European Heart Journal 2015;36: 795-805. 改変 著作権者からの使用承諾取得)

## 図 6

解析ソフト(ZIO M900 QUADRA, Amin Co., Ltd., Tokyo, Japan)を使用し、肺動脈～横隔膜レベルでの 0.5mm 間隔の横断面画像から脂肪の濃度である -200～-50 Hounsfield 値を抽出して total EAT を構築し、そこから僧帽弁輪より左室側と右室前面、右房前面、右房右側、冠静脈洞以下の EAT を除去することで peri-LA EAT を構築し、EAT 容積を計測した。

(Nagashima K, et al. Circ J. 2011;75:2559-65. 改変 著作権者からの使用承諾取得)

## 図 7

研究プロトコール

## 図 8

Bland and Altman 解析における測定者間および測定者内のバイアス図を示す。測定者間バイアスは 0.19 mm、95%一致限界は-0.42～0.03 mm、測定者内バイアスは 0.16 mm、95%一致限界は-0.02～0.33 mm と再現性は良好であった。



### 図 9

心エコー図で評価された EAT 厚は 3D CT で評価した EAT 量と相関することが報告されている。

本研究の対象患者においても、心エコー図で計測した右室前面の EAT 厚(mm) は 3D CT で計測した total EAT 容積( $\text{cm}^3$ )および peri-LA EAT 容積( $\text{cm}^3$ )と良好な相関を認めた。

### 図 10

RAR は術前と比較して術後 3 カ月で 10%以上 LAV index が縮小したものと定義した。

#### (A) RAR(+)

術後 3 カ月で 31%の LAV index 縮小が得られた症例。

(術前  $29.7 \text{ mL/m}^2$  から術後 3 カ月  $18.3 \text{ mL/m}^2$ )

#### (B) RAR(-)

術後 3 カ月で 6%の LAV index 増加を認めた症例。

(術前  $30.3 \text{ mL/m}^2$  から術後 3 カ月  $32.1 \text{ mL/m}^2$ )

### 図 11

心房細動再発におけるカプランマイヤー曲線

### 図 12

12 カ月の観察期間後、非再発群において有意な EAT 厚の減少を認めたが、再発群においては有意な変化を認めなかった。

非再発群：術前:  $4.17 \pm 1.16 \text{ mm}$ , 術後 12 カ月:  $3.65 \pm 1.16 \text{ mm}$ ,  $P < 0.0001$

再発群：術前:  $5.05 \pm 2.19 \text{ mm}$ , 術後 12 カ月:  $4.73 \pm 2.16 \text{ mm}$ ,  $P = 0.1892$

両群において、体重に有意な変化を認めなかった。

非再発群: 術前:  $65.8 \pm 12.4 \text{ kg}$ , 術後 12 カ月:  $65.7 \pm 12.5 \text{ kg}$ ,  $P = 0.6223$

再発群: 術前:  $67.9 \pm 14.0 \text{ kg}$  術後 12 カ月:  $68.0 \pm 14.0 \text{ kg}$ ,  $P = 0.8569$

### 図 13

非再発例において EAT 厚が減少した代表例では、術前  $5.1 \text{ mm}$  から術後 1 年で

2.3mm まで減少を認めた。

図1 年齢別にみた心房細動罹患率

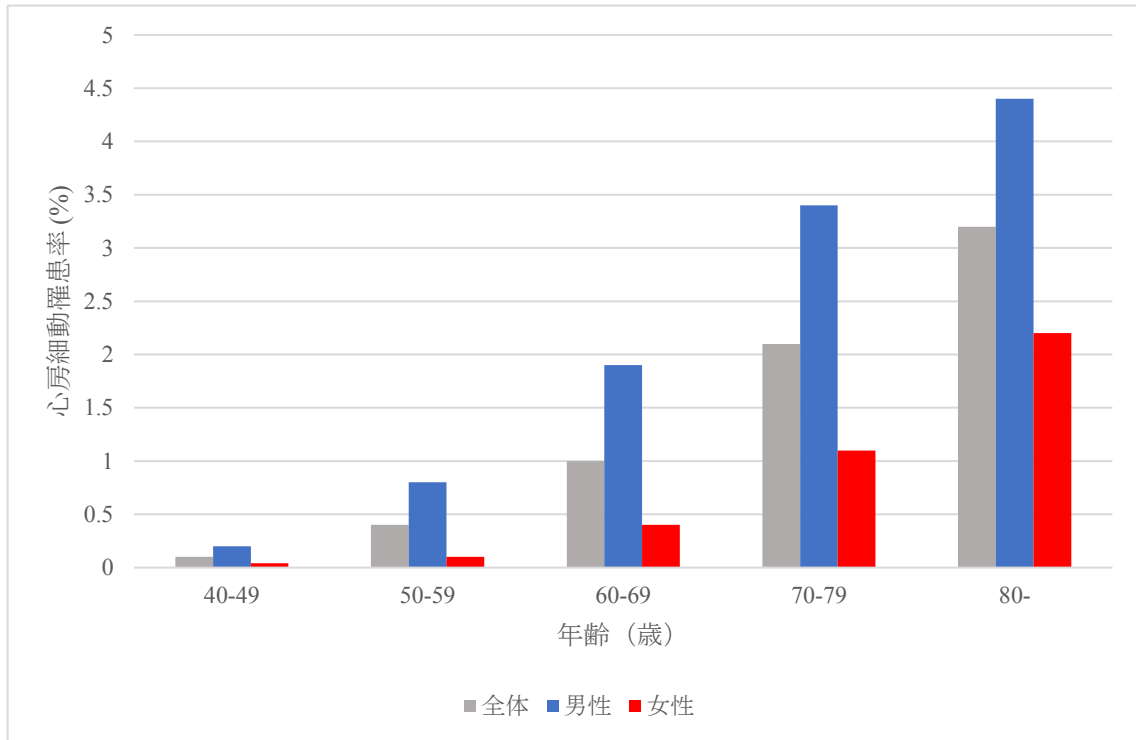


図2 治療選択別にみた死亡率、脳梗塞、出血、心不全の罹患率

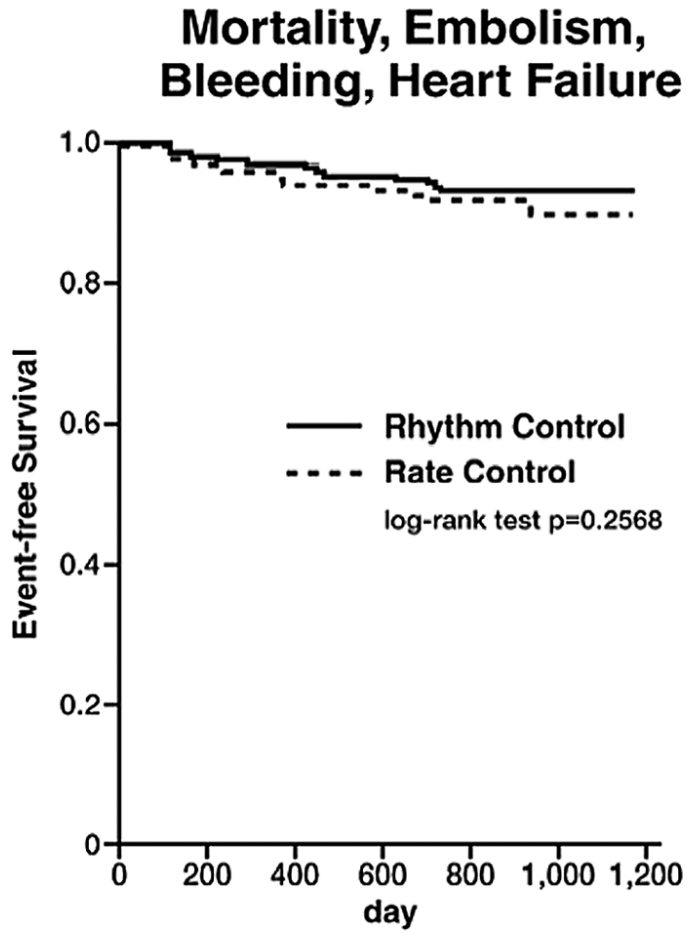


図3 心外膜脂肪および心膜外脂肪の模式図

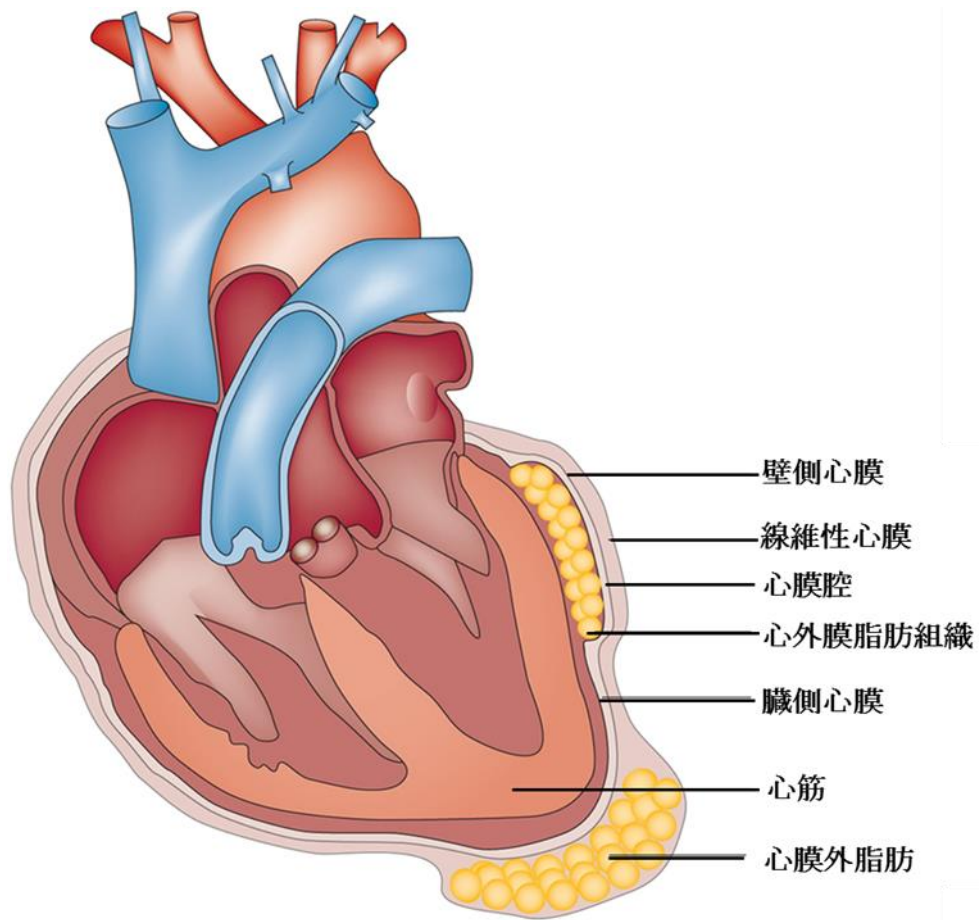


図 4 GP(Ganglionated plexi)の存在部位

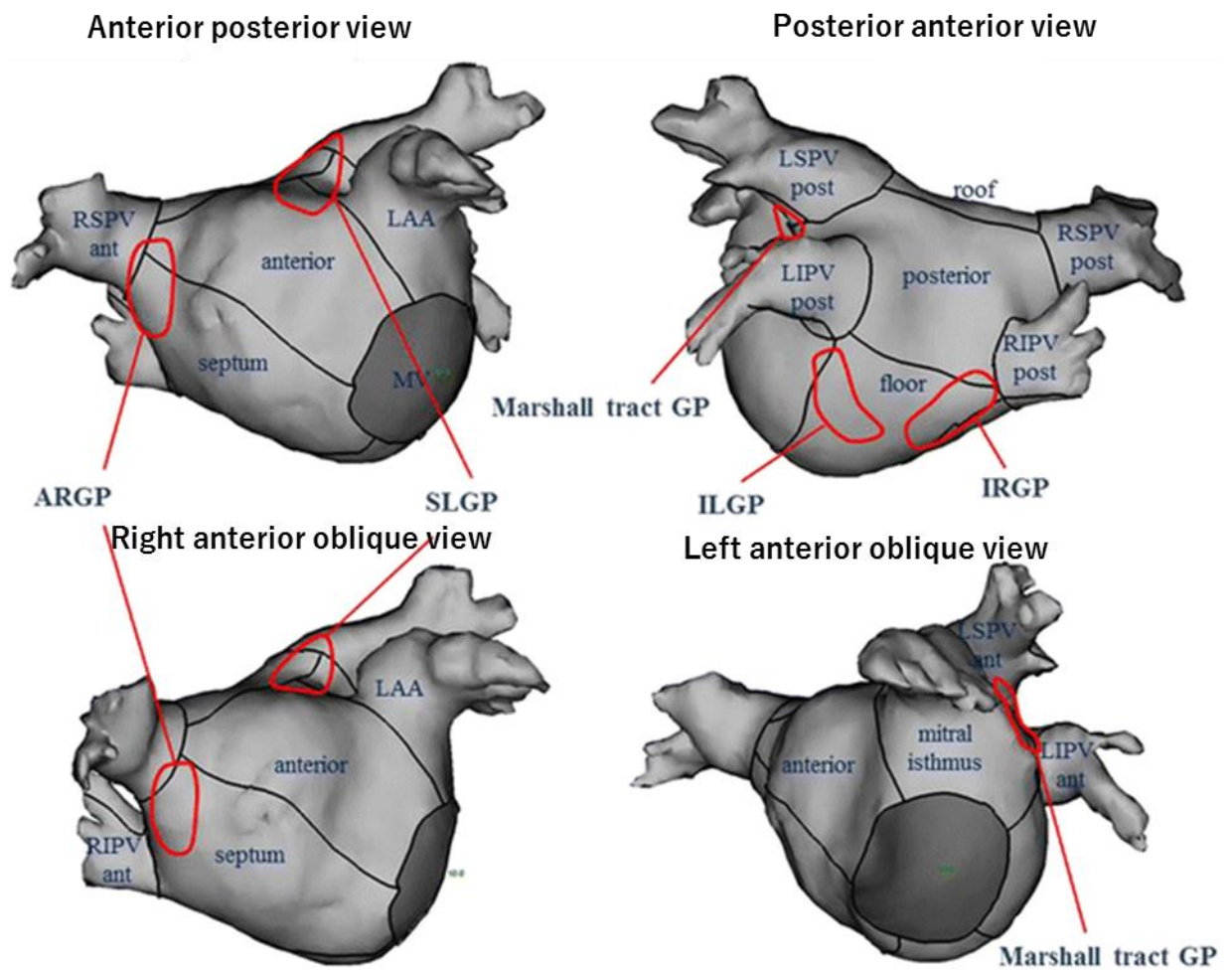


図 5 Epicardial adipose tissue (EAT)が引き起こす心房筋の線維化

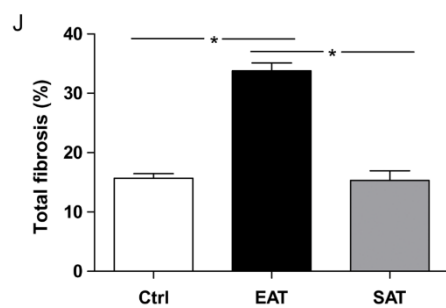
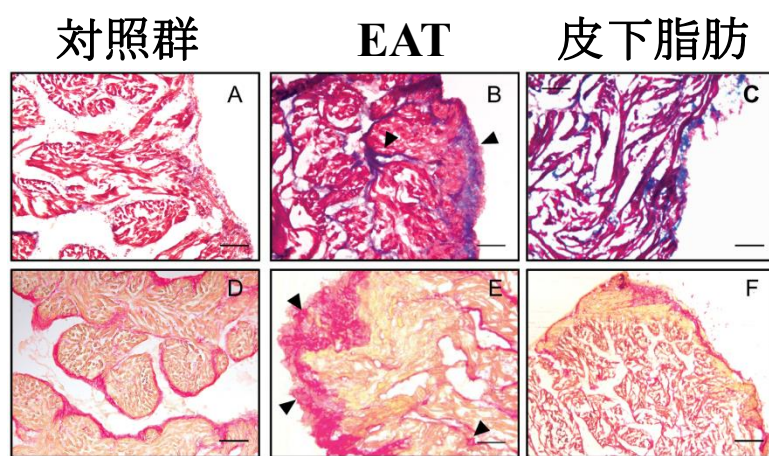


図6 3D CTによるEAT容積の計測

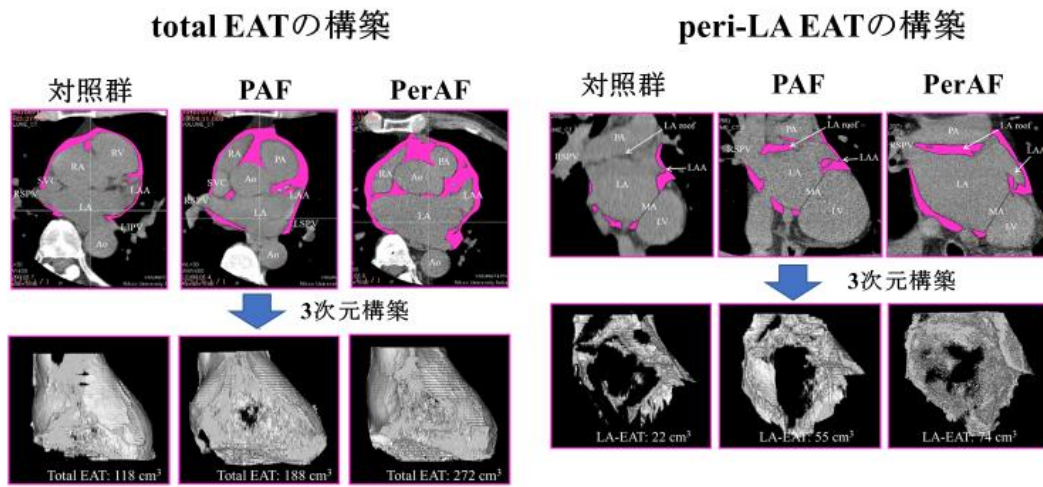




図7 研究プロトコール

評価項目	術前	カテーテルアブレーション	1か月	3か月	6か月	12か月	12か月以降 (観察期間中央値658日)
心エコー図	○			○	○	○	○
血液検査	○	○					
カテーテル指標		○					
3D CT	○						
12誘導心電図	○		○	○	○	○	○
24時間Holter心電図					○	○	
病歴聴取、検脈	○		○	○	○	○	○

図 8 心エコー図で測定した EAT 厚の測定者間および測定者内の再現性

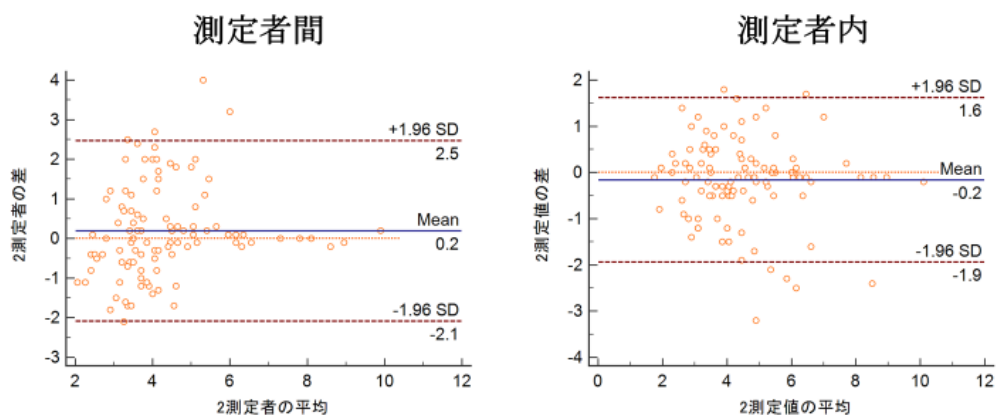


図9 右室前面の EAT 厚と total EAT および peri-LA EAT 容積との相関

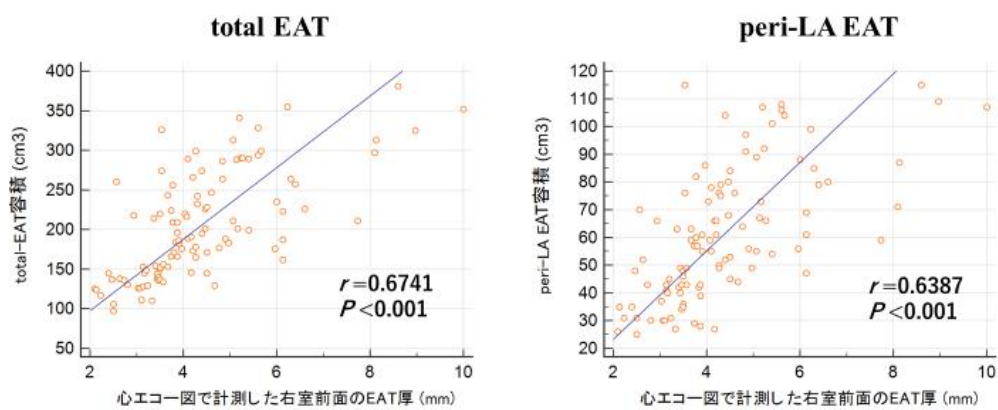


図 10 カテーテルアブレーション後に起こる Reverse Atrial Remodeling.

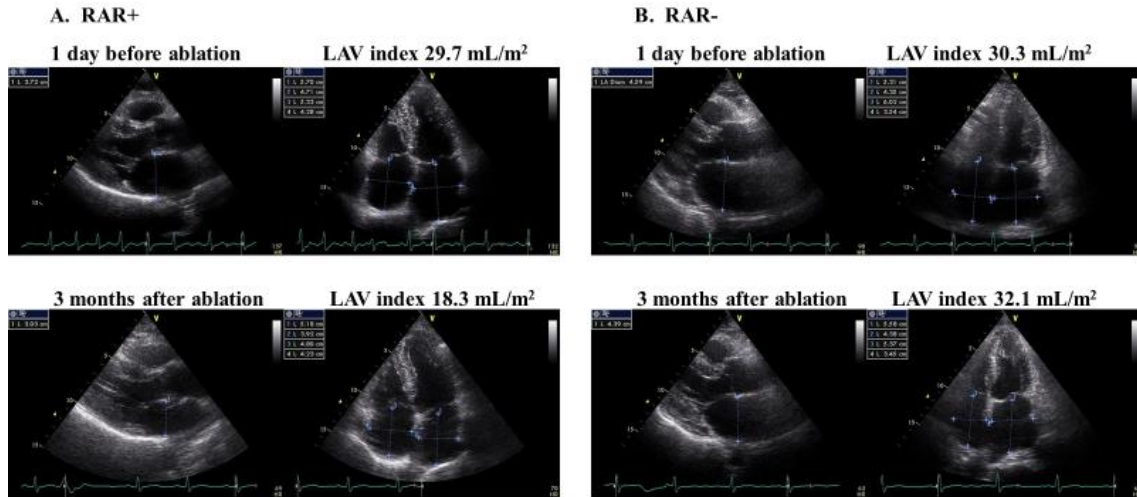
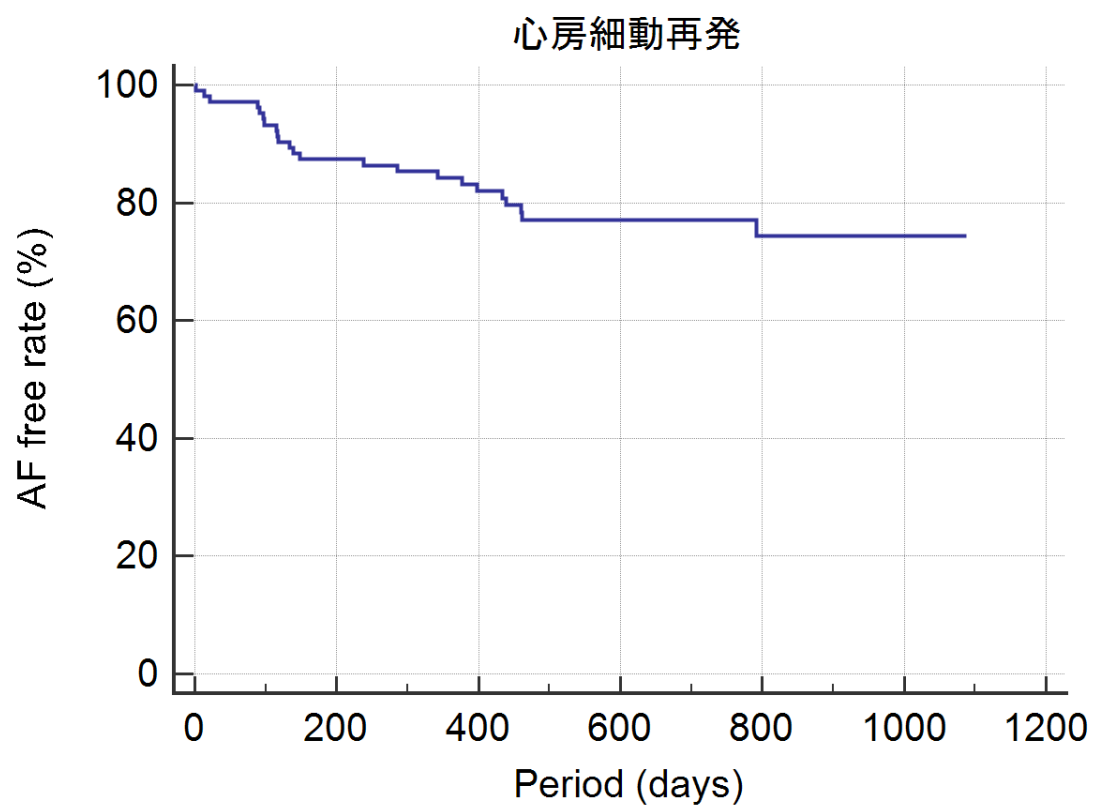


図 11 心房細動再発における Kaplan-Meier 曲線



症例数(n)	104	91	86	82	81	81	81
非再発率(%)	100	87	83	79	78	78	78

図 12 EAT の厚さおよび体重の変化

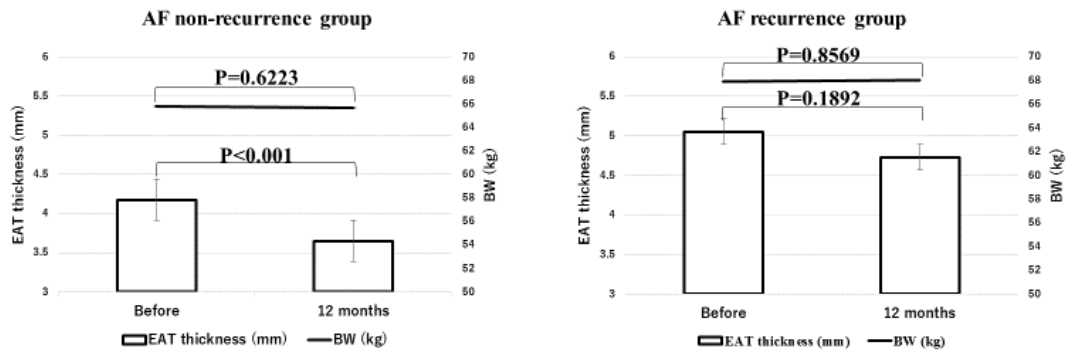
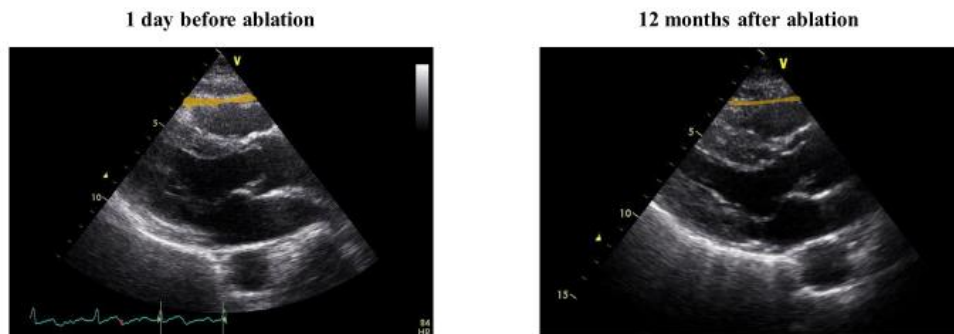


図 13 非再発例における EAT 厚さ減少の 1 例



非再発例において EAT 厚が減少した代表例では、術前 5.1mm から術後 1 年で 2.3mm まで減少を認めた。

## 引用文献

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98: 946-952.
2. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009;137: 102-107.
3. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 2001;285: 2864-2870.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369-2429.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994;271: 840-844.
6. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, *et al.* The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317: 669-674.
7. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, *et al.* Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117: 1255-1260.
8. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, *et al.* Association Between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Circulation Journal* 2011;75: 2559-2565.
9. Shin SY, Yong HS, Lim HE, *et al.* Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial



- fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 647-655.
10. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, *et al.* Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology* 2010;3: 345-350.
  11. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, *et al.* Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149: 489-496.
  12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659-666.
  13. Doisne N, Maupoil V, Cosnay P, Findlay I. Catecholaminergic automatic activity in the rat pulmonary vein: electrophysiological differences between cardiac muscle in the left atrium and pulmonary vein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297: H102-108.
  14. Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101: 2200-2205.
  15. Hocini M, Ho SY, Kawara T, *et al.* Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002;105: 2442-2448.
  16. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 1992;355: 349-351.
  17. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347: 1825-1833.
  18. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, *et al.* A comparison of rate control and

- rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347: 1834-1840.
19. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, *et al.* Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1690-1696.
  20. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, *et al.* Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;73: 242-248.
  21. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, *et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama* 2005;293: 2634-2640.
  22. Kuck K-H, on behalf of the FIRE AND ICE Investigators, *et al.* Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European Heart Journal* 2016;37: 2858-2865.
  23. Wang TJ, Larson MG, Levy D, *et al.* Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107: 2920-2925.
  24. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997;96: 3710-3720.
  25. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2008;5: 782.
  26. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20: 953-970.

27. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 2197-2204.
28. Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, *et al.* Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. *Circ J* 2006;70: 1318-1321.
29. 町野 智, 青沼 和. 心房細動カテーテルアブレーション後の血栓塞栓症リスク評価における左房リバーズリモデリングの意義(2.脳梗塞予防のための心房細動の予防・治療戦略-UPDATE,&lt;特集 II&gt;第 78 回日本循環器学会学術集会). *循環器専門医* 2015;23: 39-44.
30. Reant P, Lafitte S, Jais P, *et al.* Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112: 2896-2903.
31. Thomas L, Thomas SP, Hoy M, Boyd A, Schiller NB, Ross DL. Comparison of left atrial volume and function after linear ablation and after cardioversion for chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93: 165-170.
32. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, *et al.* Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39: 241-249.
33. Arana-Rueda E, Pedrote A, Garcia-Riesco L, *et al.* Reverse atrial remodeling following pulmonary vein isolation: the importance of the body mass index. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38: 216-224.
34. Kloosterman M, Rienstra M, Mulder BA, Van Gelder IC, Maass AH. Atrial reverse remodelling is associated with outcome of cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2016;18: 1211-1219.

35. 井川 修, 新 博. 構造学的にみた心房細動持続に伴うリモデリングとリバースリモデリングの可能性. *心電図* 2011;31: 534-540.
36. Matsuzawa Y. Metabolic Syndrome - Definition and Diagnostic Criteria in Japan. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2005;12: 301-301.
37. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118: 489-495.
38. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J* 2009;30: 1113-1120.
39. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155: 310-315.
40. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005;112: 3247-3255.
41. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, *et al.* Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116: 1213-219.
42. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, *et al.* The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2319-2327.
43. Wang TJ, Parise H, Levy D, *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 2004;292: 2471-2477.
44. Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, *et al.* Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation

- recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 987-993.
45. Fu CP, Sheu WH, Lee IT, *et al.* Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men. *Clin Chim Acta* 2013;421: 98-103.
  46. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008;40: 442-445.
  47. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, *et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460-2466.
  48. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6: S26-34.
  49. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, *et al.* Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *European Heart Journal* 2015;36: 795-805.
  50. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, *et al.* Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 1-11.
  51. Abed HS, Nelson AJ, Richardson JD, *et al.* Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015;169: 655-662.e652.
  52. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, *et al.* PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace* 2018.
  53. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, *et al.* 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design.

*Europace* 2012;14: 528-606.

54. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, *et al.* Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 2357-2363.
55. Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, *et al.* Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2010;160: 877-884.
56. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, *et al.* Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289: 76-79.
57. Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular-Disease - a 26-Year Follow-up of Participants in the Framingham Heart-Study. *Circulation* 1983;67: 968-977.
58. Morricone L, Malavazos AE, Coman C, Donati C, Hassan T, Caviezel F. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res* 2002;10: 489-498.
59. Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T, *et al.* Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *International Journal of Cardiology* 2013;165: 308-313.
60. Liang KW, Tsai IC, Lee WJ, *et al.* MRI Measured Epicardial Adipose Tissue Thickness at the Right AV Groove Differentiates Inflammatory Status in Obese Men With Metabolic Syndrome. *Obesity* 2012;20: 525-532.
61. Lai YH, Yun CH, Yang FS, *et al.* Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25: 234-241.
62. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, *et al.* Two-dimensional echocardiographic

- methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol* 2006;98: 1185-1188.
63. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, *et al.* Predictors of left atrial volume index reduction following cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Europace* 2016;18: 392-397.
  64. Okumura Y, Watanabe I, Ohkubo K, *et al.* Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by the signal-averaged P-wave duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30: 304-313.
  65. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, *et al.* Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1054-1059.
  66. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, *et al.* Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium: implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2016;47: 203-212.
  67. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25: 311-316.
  68. Lima-Martinez MM, Paoli M, Rodney M, *et al.* Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine* 2016;51: 448-455.
  69. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, *et al.* The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17: 6.
  70. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2005;2: 536.
  71. White CW, Holida MD, Marcus ML. Effects of acute atrial fibrillation on the vasodilator reserve of the canine atrium. *Cardiovascular Research* 1986;20: 683-689.

72. White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;51: 205-215.
73. Lai YH, Yun CH, Su CH, *et al.* Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract* 2016;3: 5-15.
74. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, *et al.* Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm* 2010;7: 167-172.
75. Cai L, Yin Y, Ling Z, *et al.* Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *International Journal of Cardiology* 2013;164: 82-87.
76. Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, Marx M, Lercher P, Gossinger HD. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *Eur Heart J* 2006;27: 2553-2559.
77. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, *et al.* Preprocedural Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence Following Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: Long - Term Follow - Up Results. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2011;22: 621-625.
78. Baek YS, Yang PS, Kim TH, *et al.* Delayed recurrence of atrial fibrillation 2years after catheter ablation is associated with metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2016;223: 276-281.
79. Chao TF, Hung CL, Tsao HM, *et al.* Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS One* 2013;8: e74926.



## 研究業績

門野 越

I 発表	①一般発表	16 (単 8 / 供 8 )
	②特別発表	なし
II 論文	①原著論文	2 (単 1 / 供 1 )
	②症例報告	なし
	③総説	なし
III 著書		なし

## I 発表

### ① 一般発表

1. 門野 越、依田俊一、堀 祐輔、早瀬未紗、八田拓海、鈴木康之、松本直也、平山篤志; リスクスコアから求めた虚血性心疾患患者の心事故発症リスクと FFR-CT との関連、 第 27 回日本心血管画像動態学会、津 2017 年 1 月
2. 八田拓海、依田俊一、堀 祐輔、早瀬未紗、門野 越、鈴木康之、松本直也、平山篤志; 冠血行再建術後の非虚血改善例の予測因子と心事故との関連; 心臓核医学的虚血評価からの検討、 第 27 回日本心血管画像動態学会、津 2017 年 1 月
3. 早瀬未紗、依田俊一、堀 祐輔、門野 越、鈴木康之、松本直也、平山篤志; 血行再建術成功症例の心事故発症予測と SYNTAX score の関連、 第 27 回日本心血管画像動態学会、 津 2017 年 1 月
4. Koyuru Monno, Yasuo Okumura, Yuki Saito, Toshihiro Aizawa, Koichi Nagashima, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Masaru Arai, Ryuta Watanabe, Takafumi Hiro, Ichiro Watanabe, Atsushi Hirayama. Impact of body mass index on reverse atrial remodeling after atrial fibrillation ablation. 第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月
5. Koyuru Monno, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Kanae Ikegami, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Association between Non-invasive Fractional Flow Reserve and Major Cardiac Events Risks undergoing Nuclear Cardiology in Patients with Coronary Artery Disease. 第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月

6. Takashi Mineki, Shunichi Yoda, Koyuru Monno, Misa Hayase, Yusuke Hori, Kanae Ikegami, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Optimal Cut-off Value of Non-invasive Fractional Flow Reserve for Detecting Myocardial Ischemia Assessed by Nuclear Cardiology. 第 81 回日本循環器学会 学術集会, 金沢, 2017.3
7. 門野 越, 依田俊一, 堀 祐輔, 早瀬未紗, 八田拓海, 鈴木康之, 松本直也, 平山篤志; FFRCT と SPECT のコンビネーションによる治療選択と短期予後との関連、 65 回 日本心臓病学会学術集会、 大阪、2017 年 9 月
8. Koyuru Monno, Shunichi Yoda, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Optimal cut-off value of non-invasive fractional flow reserve for coronary revascularization using a combination of nuclear cardiology in Japanese patients with stable coronary artery disease. The 67th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Florida, U.S.A, 2018, 3
9. Takumi Hatta, Shunichi Yoda, Koyuru Monno, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Prognostic Value of Left Ventricular Dyssynchrony Detected by Nuclear Cardiology in Patients with Coronary Artery Disease. The 67th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Florida, U.S.A, 2018, 3
10. Koyuru Monno, Yasuo Okumura, Saito Yuki, Yoshihiro Aizawa, Koichi Nagashima, Ryuta Watanabe, Masaru Arai, Yuji Wakamatsu, Takafumi Hiro, Ichiro Watanabe, Atsushi Hirayama. Importance of Epicardial Adipose Tissue on Reverse Atrial

Remodeling After Atrial Fibrillation Ablation. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月

11. Koyuru Monno, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Association between Short Term Prognosis and Therapeutic Strategy using a Combination of FFRCT and Nuclear Cardiology. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月
12. Takashi Mineki, Shunichi Yoda, Koyuru Monno, Misa Hayase, Yusuke Hori, Takumi Hatta, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Risk Stratification of Cardiovascular Events in Very Elderly Patients with Coronary Artery Disease using SPECT Myocardial Perfusion Imaging. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月
13. Takumi Hatta, Shunichi Yoda, Misa Hayase, Yusuke Hori, Koyuru Monno, Yasuyuki Suzuki, Naoya Matsumoto, Atsushi Hirayama. Prognostic Value of Left Ventricular Dyssynchrony Detected by Nuclear Cardiology in Japanese Patients with Coronary Artery Disease. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月
14. 八田拓海、依田俊一、早瀬未紗、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心臓死発症を予測する Nuclear dyssynchrony 指標の有  
用性、第 66 回 日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月
15. 峯木隆志、依田俊一、早瀬未紗、八田拓海、門野 越、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; 冠動脈疾患患者の心事故発症における年代別差異と心事故  
リスクの層別化、第 66 回 日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月

16. 門野 越、依田俊一、早瀬未紗、八田拓海、鈴木康之、松本直也、奥村恭男; FFRCT と SPECT のコンビネーションによる治療選択と短期予後との関連、第 66 回 日本心臓病学会学術集会、大阪、2018 年 9 月

## II 論文

### ①原著論文

1. Saito Y, Kato M, Nagashima K, Monno K, Aizawa Y, Okumura Y, Matsumoto N, Moriyama M, Hirayama A. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patient with Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation Journal* 2018;82:1822-1829
2. Monno K, Okumura Y, Saito Y, Aizawa Y, Nagashima K, Arai M, Watanabe R, Wakamatsu Y, Otsuka N, Yoda S, Hiro T, Watanabe I, Hirayama A. Effect of Epicardial Fat and Metabolic Syndrome on Reverse Atrial Remodeling After Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of Arrhythmia*; 2018;34:607-616