

心房細動維持における自律神経叢(ganglionated plexi)と 心臓周囲脂肪の役割

奥村恭男, 渡邊一郎, 永嶋孝一, 真野博明, 園田和正, 古川力丈,
佐々木直子, 高橋啓子, 磯 一貴, 大久保公恵, 中井俊子, 平山篤志

Role of Ganglionated Plexi and Epicardial Adipose Tissue in the Maintenance of Atrial Fibrillation

Yasuo OKUMURA, Ichiro WATANABE, Koichi NAGASHIMA, Hiroaki MANO,
Kazumasa SONODA, Rikitake KOGAWA, Naoko SASAKI, Keiko TAKAHASHI,
Kazuki ISO, Kimie OHKUBO, Toshiko NAKAI, Atsushi HIRAYAMA

要旨

心房周囲脂肪(epicardial adipose tissue: EAT)には心臓自律神経叢であるganglionated plexi(GP)が含まれており,この両者と心房細動の病態の進行との関連性が近年示唆されている。本研究では,心房細動患者40例において,これまでに報告されている5つの主要GP領域に一致して,三次元構築されたEATが高率に存在することを明らかにした。一方,EAT存在部位では,実際の心房高頻度刺激により同定されたGPや心房細動の維持に重要とされる心房細動中の分裂電位(complex fractionated atrial electrogram: CFAE)が高率に認められた。また,持続性心房細動患者10例において,拡大肺静脈隔離術施行後,EATに近接した心房内膜へのアブレーションを行うと,術前に同定されたGP部位でのGP反応はほぼ消失し,心房細動中の細動周期は大幅に延長した。これらの所見は,EATとGPの密接な関連を示しており,また,これらが心房細動の発症・維持に強く影響している事を示唆している。

1. はじめに

心臓の働きは,外因性及び内因性自律神経系により支配されている。内因性自律神経系のうち,心臓周囲に存在する自律神経叢であるganglionated plexi(GP)は,独自に心房筋に作用し,心房細動(AF)の発症・維持に関連していると報告されている^{1,2)}。GPは心房周囲脂肪(epicardial adipose tissue: EAT)内に多く存在することが知られているが,近年,心房EATもAFの発症・維持に関連しているとの報告が散見される³⁻⁵⁾。しかしながら,心房EATとGPとの関連性,及びこれらが如何にAFの発症・維持に寄与しているかは不明である。そのため本研究では,心房EATとGPがAFの発症・維持に関与する機序を解明するための足掛かりとして,GP存在部位と左房EAT(LA-EAT)との局在を詳細に検討し,

LA-EATの近接する心房筋への高周波アブレーションがGP及びAFの発症・維持に与える影響を調査した。

2. 対象及び方法

AFに対するカテーテルアブレーション目的に入院したAF患者連続40例(平均年齢 61 ± 10 歳,男性30例,発作性AF[PAF]26例,持続性AF[PerAF]14例,平均左房径 41 ± 6 mm,平均左室駆出率 $66 \pm 7\%$)を対象とした。全例で,術前に心臓CTを施行し,CT画像を解析用にZio workstation(ZIO M900 QUADRA; Amin Co, Ltd, Tokyo, Japan)に取り込んだ。 $-200 \sim -50$ のHounsfield unitsに基づいてEATを描出し,心室側から僧房弁輪,右房側,冠静脈洞周囲のEATを徒手的に削除して,LA-EAT容積を算出した。ま

た、同時に造影撮像CT画像をEnsite NavXマッピングシステム (St. Jude Medical Inc, Minneapolis, MN) 内のCT構築ソフト (EnSite Verismo; St. Jude Medical) にも取り込み、アブレーション術中に使用する左房 (LA) および肺静脈 (PV) の三次元 (3D) 画像を作成した。さらに、上記と同様の手順で3D構築したLA-EATを、その3D LA及びPV画像上に描出した。

心臓電気生理学的検査

デクスメトミジン、プロポフォール及びフェンタニールの併用による鎮静および鎮痛下に、右内頸静脈から冠静脈洞にカテーテルを留置した。続いて、右大腿静脈から3本のロングシースを挿入し、左大腿静脈から挿入した心腔内エコーガイド下に心房中隔を穿刺後、LA内に20極リング状電極カテーテル (1.5-mm interelectrode distance; Livewire Spiral HP catheter; St. Jude Medical) を挿入した。さらに、Ensite NavXシステムを用いて、リング状カテーテルでLA及び4本のPVの心内膜面を描出し、3D LA/PV画像を構築した。

GPの同定

アブレーション治療前に、NavX上で作成した3D LA/PV画像ガイド下に、従来から報告されている5つの主要なGP領域 [superior left GP (SLGP), Marshall tract GP, right anterior GP (ARGP), inferior right GP (IRGP), inferior left GP (ILGP)]^{1, 2)} (図1) にアブレーション用カテーテル (4 mm tip, Safire BLU®, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota) を留置し、刺激頻度、出力及び刺激幅を50Hz, 25mA, 10msに設定した高頻度・高出力の心房刺激を5秒間、各GP領域につき3箇所で行った。洞調律またはAF中の刺激直前10心拍のRR間隔の平均と比較して、刺激後にRR間隔が50%以上延長した場合を迷走神経反射陽性とし、各GP領域内の1箇所以上で迷走神経反応が陽性の場合をGP陽性部位と定義した。解析用の記録として、同定された各GP部位を3D LA/PV画像上に示した。

3D voltage map, CFAE mapの作成

洞調律中のLAの各部位 (中隔, 前壁, 後壁, 底部, 天蓋部, 左心耳 (LAA), 僧帽弁輪峡部 (MI), 各4本のPVの前庭部前壁および後壁) (図1) におけるbipolar電位波高を記録し、3D LA及びPV画像上に

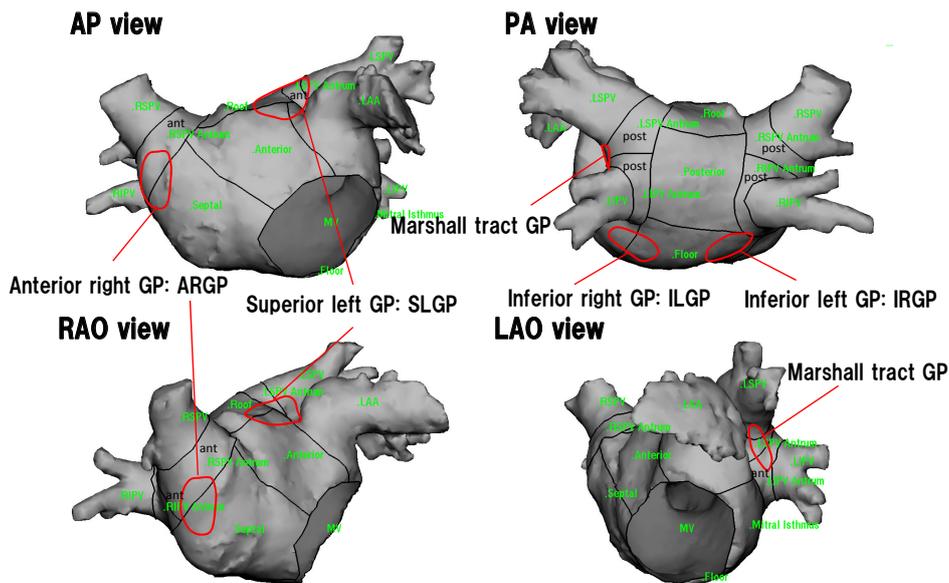


図1 5つの主要GP領域と解析用に15区画に分割されたLA及びPV前庭部
赤線で囲まれた部位は5つの主要GP領域を示す。GP= ganglionated plexi, RS= 右上, RI= 右下, LS= 左上, LI= 左下, LA= 左房, LAA= 左心耳, PV= 肺静脈, Antrum= 前庭部, AP= 前後, PA= 後前, RAO= 右前斜位, LAO= 左前斜位。

描出し3D voltage mapを作成した。bipolar電位波高が0.5mV未満の部位を低電位領域（low voltage zone: LVZ）と定義した。さらに、冠静脈洞開口部から高頻度心房ペースングを行い、AFが誘発されて持続した場合、AF中のLAの各部位におけるCFAE（分裂電位：AF中に5秒間記録した局所電位の平均周期が120ms以下を示す部位）を記録し、3D CFAE mapを作成した。

GP部位とLA-EAT, CFAE部位の関連性およびLVZとLA-EAT, CFAE部位の関連性の検討

NavX上で作成した3D LA/PV画像を、術前に構築した3D CT画像と統合し、GP, CFAE, LVZおよびLA-EATの局在及びそれらの関連性を評価した。まず、全症例で主要な5つのGP領域におけるGP陽性部位、LA-EAT, CFAE部位の出現頻度を評価した。次に、各主要GP領域においてGP陽性部位を認めた症例で、LA-EAT及びCFAE部位の出現頻度を算出した。LVZおよびCFAE部位とLA-EATとの関連性に関しては、電位記録を行った前述のLA内15部位で、全症例におけるそれぞれの指標の分布を評価した。また、各部位においてLA-EATを認めた

症例で、LVZ及びCFAE部位の出現頻度を算出した。

カテーテルアブレーション

対象患者40例中10例において、GP陽性部位における拡大PV隔離術及び3D構築されたLA-EATを指標としたLAアブレーション（EAT-based ablation）⁶⁾の効果を調査した。拡大PV隔離術は、3D画像ガイド下にアブレーション用カテーテル（Safire BLU Duo[™], St. Jude Medical）を用い、最大出力30W、温度上限41℃、イリゲーションフロー13-20 mL/min、通電時間30秒の通電設定で施行した。拡大PV隔離術後、術前GP陽性部位におけるGP反応を再度高頻度・高出力心房刺激により評価した。続いて、EAT-based ablationを施行した後（図2）、拡大PV隔離術後に認めたGP陽性部位で、再度GP反応を評価した。また、アブレーション前、拡大PV隔離術後、EAT-based ablation後において、AF中に冠静脈洞内カテーテルで記録された電位の10秒間の平均AF周期を評価した。

3. 解析

連続変数は平均値±標準偏差あるいは中央値と

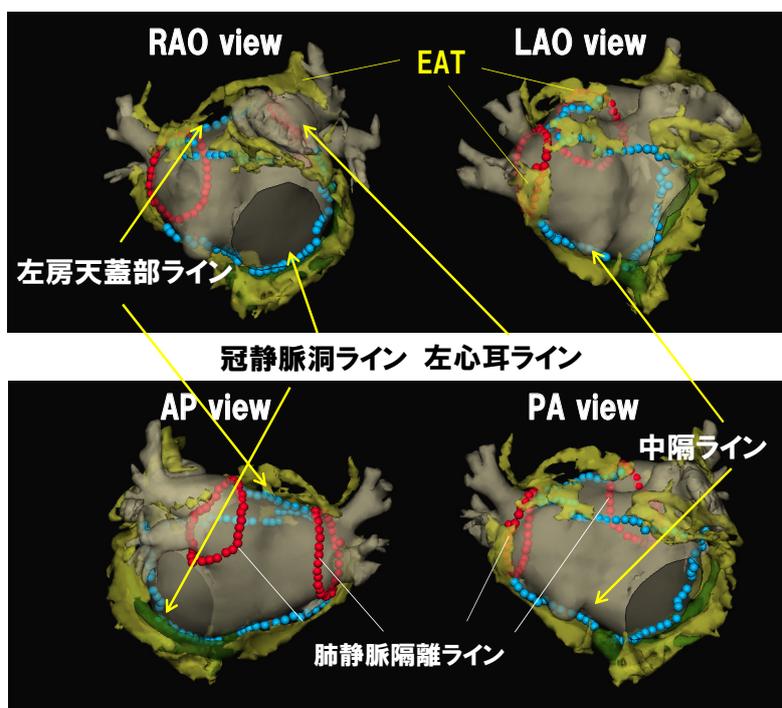


図2 EAT-based ablation法
 拡大肺静脈隔離後に、三次元に構築した心房周囲脂肪（EAT）を指標に左房焼灼を行う。AP=前後, PA=後前, RAO=右前斜位, LAO = 左前斜位

四分位範囲で示した。二群間の比較には、ある指標が正規分布している場合はt検定を用い、右肩あがりの分布では、Wilcoxonの符号付順位和検定を用いた。P値0.05未満を統計学的に有意とした。全ての解析にはJMP 10 software (SAS Institute, Cary, North Carolina)を使用した。

4. 結果

全体の平均LA-EAT容積は $64.1 \pm 21.1 \text{ cm}^3$ であり、PerAF群はPAF群に比してやや大きい傾向を示した($71.8 \pm 19.9 \text{ cm}^3$ vs. $60.3 \pm 21.0 \text{ cm}^3$, $P = 0.1251$)。5つの主要GP領域におけるGP陽性部位、LA-EAT、CFAEの分布の一例を図3に、全体の分布を図4に示す。各主要GP領域でのGP陽性部位の出現頻度は、SLGPで40例中25例(63%)、Marshall tract GPで29例(73%)、ARGPで29例(73%)、IRGPで36例(90%)、ILGPで31例(78%)であり、一症例あたりの5つの主要GP領域におけるGP陽性部位出現率は80(60-100)%であった。

CFAEに関しては、40例中24例でCFAE mapの作成が可能であり、そのうちSLGPで22例(92%)、Marshall tract GPで17例(71%)、ARGPで18例(75%)、IRGPで19例(79%)、ILGPで16例(67%)と、一症

例あたりの各主要GP領域におけるCFAE部位の出現頻度は80(60-100)%とGP陽性部位とほぼ同程度であった($P = 0.7445$)。一方、LA-EATは、各主要GP領域のうちLSGP、Marshall tract GP、IRGP、ILGPにおいては90%以上の症例で認められ、ARGP領域においても83%で認められた。一症例あたりの各主要GP領域にLA-EATを認める頻度は100(80-) %であり、GP陽性部位やCFAE部位よりも高率であった(vs. GP陽性部位, $P = 0.0056$; vs. CFAE部位, $P = 0.0249$)。また、GP陽性部位とLA-EATとの関連性に関しては、主要GP領域においてGP陽性部位を認めた症例では、90%以上の症例でLA-EATが高率に存在し、CFAEも68-93%と多くの症例で認められた。

次に、LA-EATとLVZおよびCFAEの局在との関係を図5に示す。各部位でのLA-EATは、左上PV前庭部前壁、左下PV前庭部前壁、右上PV前庭部前壁、LA天蓋部、底部、中隔、MI、LAAで高率(全症例の60%以上と定義)に認められた。LVZはLA前壁に最大で45%認められたのみであり、その他の部位では10-30%しか認められなかった。一方、CFAEは左上PV前庭部前壁、左下PV前庭部前壁、右上PV前庭部前壁、LA天蓋部、底部に高率に認め

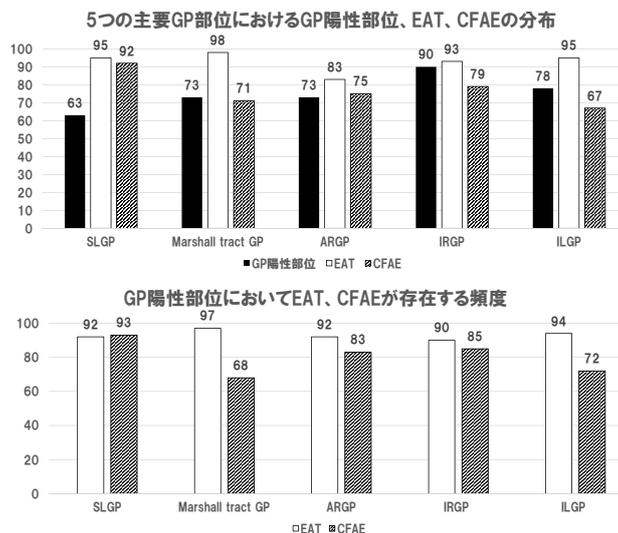


図3 5つの主要GP領域におけるGP反応陽性部位とLA-EATの分布(上段)およびCFAE部位(下段)の分布。本症例ではARGP、Marshall tract GP、ILGP、IRGPにおいてGP反応を認めるが、SLGPには認めない。5つの主要GP領域におけるGP陽性部位の頻度は80%である。LA-EATはすべての主要GP領域に分布しているため、頻度は100%である。CFAE(白~赤)も同様の分布を示し、SLGP以外のすべての主要GP領域に認められており、5つの主要GP領域におけるCFAEの頻度は80%である。点線で囲まれた部位は5つの主要GP領域を示す。LA-EAT = 左房 epicardial adipose tissue, SLGP=superior left GP, ARGP = anterior right GP, ILGP=inferior left GP, IRGP =inferior right GP, GP=ganglionated plexi, CFAE=complex fractionated atrial electrogram, AP=前後, PA=後前, RAO=右前斜位, LAO = 左前斜位。

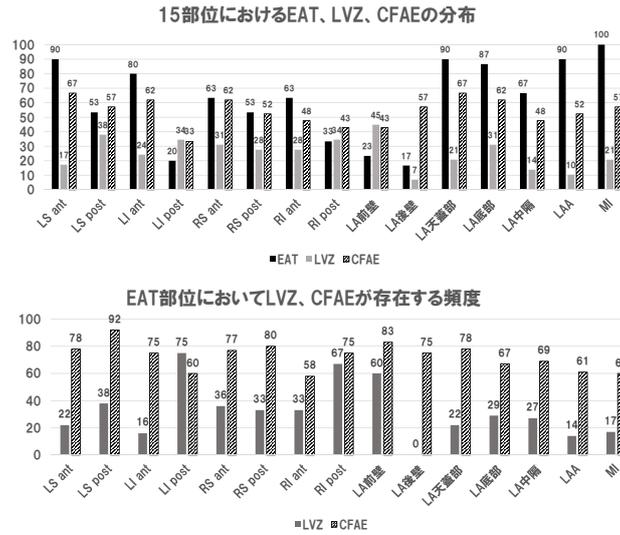


図4 5つの主要GP領域におけるGP反応陽性部位とLA-EATおよびCFAE部位の分布（上段）およびGP陽性部位においてLA-EAT、CFAE部位が存在する頻度（下段）
 LA-EAT = 左房 epicardial adipose tissue, SLGP=superior left GP, ARGP = anterior right GP, ILGP=inferior left GP, IRGP =inferior right GP, GP=ganglionated plexi, CFAE=complex fractionated atrial electrogram.

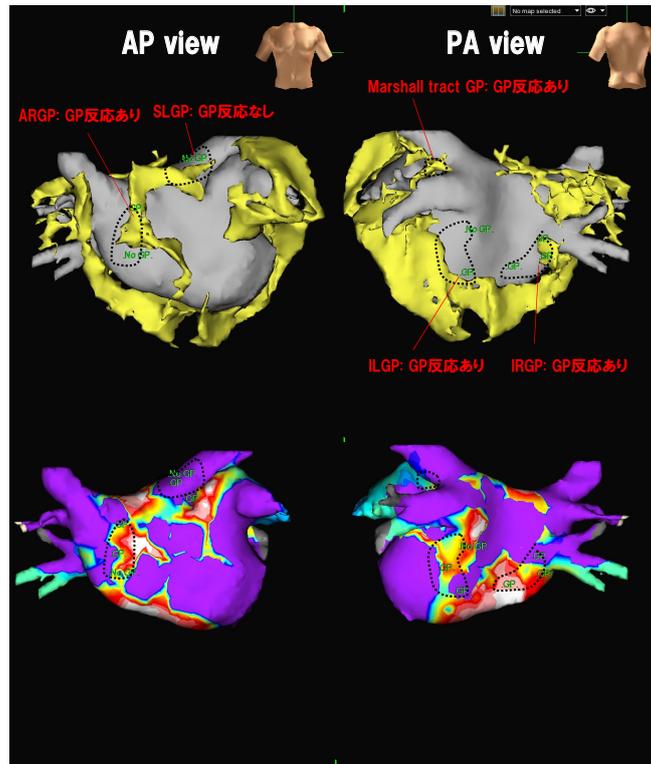


図5 15部位におけるLA-EAT、LVZおよびCFAE部位の分布（上段）およびLA-EATにおいてLVZ、CFAE部位が存在する頻度（下段）
 LA-EAT = 左房 epicardial adipose tissue, LVZ=low voltage zone, CFAE=complex fractionated atrial electrogram, LS=左上肺静脈前庭部, LI = 左下肺静脈前庭部, RS= 右上肺静脈前庭部, RI = 右下肺静脈前庭部, ant = 前壁, post=後壁, LA = 左房, LAA= 左心耳, MI= 僧房弁輪峡部

られ、その局在はLA-EATの分布と類似していたが、LA-EATがない部位も含めて、CFAEがLA全体に存在する症例も多かった。また、LA-EATとLVZとの関連性に関しては、LA-EAT部位にLVZが存在する頻度は、最大で左下PV前庭部後壁、右下PV前庭部後壁及びLA前壁で60-75%であったが、多くの部位では30%程度と低率であった。一方CFAEに関しては、LA-EATのすべての部位において60-80%の頻度でCFAEを認めた。

アブレーションのGPに対する影響

AF患者10例におけるアブレーション前のGP陽性部位は、一つの主要GP領域で3箇所高頻度刺激(合計:5主要GP領域×3箇所×10例=150箇所)を行い85箇所(8.5±3.0箇所/症例)であったが、拡大PV隔離術後は59箇所(74.7%)(5.9±2.4箇所GP陽性/症例)、EAT-base ablation後はさらに、残りのGP部位26箇所中24箇所が消失した(消失率97.6%)。最終的に、GP陽性部位は一症例のみにIRGP 2箇所を認めた。また、冠静脈洞内で記録されたAF周期長は術前では159±25.6 msであったが、拡大PV隔離術により176±24.1 ms(14.0±11.6%延長, P=0.0432 vs. アブレーション前)、EAT-based ablationにより191±25.8 ms(21.6±12.6%延長, P=0.000298 vs. アブレーション前)と段階的に延長した。10例中2例はEAT-based ablation中にAFが自然停止した。

5. 考察

本研究では、GPとLA-EAT, CFAE, LVZの局在およびそれらの関連性を明らかにした。さらに拡大PV隔離術及びEAT-based ablationがGP反応およびAF周期に及ぼす影響を明らかにした。

従来から報告されている5つの主要GP領域には高率にLA-EATが存在したが、GP反応を示す頻度は中央値で80%と、LA-EATの出現頻度に比較し低率であった。この結果に影響した因子として、二つの可能性が考えられる。一つは、高頻度刺激によるGP同定の方法論的な限界である。GPは心外膜側に存在することが知られており、今回使用した刺激出力ではGPまで刺激が到達しなかった可能性がある。また、GPはある程度の広がりを持って分布するため、各主要GP領域の3箇所の評価のみではGPの存

在を把握しきれなかった可能性も考えられる。もう一つは、個々の症例におけるGPの高頻度刺激に対する感受性低下あるいは機能低下である。動物実験において、心房高頻度刺激によるAFモデルでは、GPに存在する交感神経節あるいは副交感神経節が通常よりも増大していることが報告されている⁷⁾。従って、GP反応性に関しても、個々の症例で刺激に対する感受性や機能に相違がある可能性がある。本研究のサブ解析としてGP反応性の有無に関して検討した結果、GP反応性とPAF群およびPerAF群やLA-EAT容量との関連性は認められておらず(データ不記載)、この点に関してはさらなる検討が必要と考えられる。以上より、LA-EATは従来報告されている主要なGP領域をほぼ網羅しているが、高頻度刺激に対する反応のみではGPを完全に同定できない可能性がある。

GP陽性部位とLA-EATおよびCFAEとの関係に関して、GP陽性部位ではLA-EATおよびCFAEが高率に分布していた。特に各主要GP領域に、GP陽性部位を認めた症例の90%以上でLA-EATも同様に認められ、80%程度の症例においてCFAEも認められた。GP反応を認めた主要GP領域においてGPの活動性が高いか否かは不明であるが、これらの所見は、LA-EATやCFAEがGP活動と強く関連していることを示唆していると考えられる。LA-EATとLVZおよびCFAEとの関係に関しては、LA-EAT部位には30%程度しかLVZが存在しなかったが、以前我々が報告したように、LA-EAT部位には高率にCFAEが存在した^{6,8)}。従って、LA-EATに近接する心房壁は、その多くが比較的正常な心筋により構成されているが、AF中に機能的な伝導ブロックやanisotropic conductionを生じ、CFAEに代表される局所異常電位を発生させる基質を有していると考えられる。逆に、LA後壁を中心に存在するCFAEは、LA-EATや主要GP領域の分布とは異なる分布であることから、AFの発症・維持に関連のないbystander CFAEである可能性がある。EATは多くのサイトカインを含んでおり、近接する心筋に障害を与え、炎症や線維化を惹起するとの報告がある一方、褐色脂肪細胞としての機能を有し、心筋組織を保護するUCP-1などのタンパクが高率に発現しているとの報告もある⁹⁾。しかしながら、LA-EATがサイトカインを介して心房の線維化を引き起こすという見解

だけでは、電気生理学的な観点において、EATがAFの発症・維持に関与する機序は説明できない。主要GP領域におけるCFAEとGPの分布が80%の症例で一致していることから、LA-EATの心房筋に対する作用は、直接的なものだけではなく、LA-EATに存在するGPが、心外膜側から心房筋に間接的に作用してcritical CFAEを形成し、AFを進行させている可能性がある。さらに、本研究ではEATに近接するLA壁へのアブレーションの効果についても検討した。拡大PV隔離術によりGP陽性部位の多くは消失し、AFを規定するAF周期は14.0±11.6%延長した。近年、GPはPVおよびPV前庭部付近からのfiringに強く関連していると報告されており^{1,2)}、図1に示すように主要GPのうちSLGP, Marshall tract GPおよびARGPはPV前庭部を含む拡大PV隔離術の焼灼ラインと重複していることから、拡大PV隔離術を行うことにより、GPやGPと関連するCFAEが修飾されたと考えられる。さらに、EAT-based ablation後ではGP陽性部位はほぼ消失し、AF周期も更なる延長を認めており、EAT-based ablationが、拡大PV隔離術では網羅しきれないIRGPやILGP、EATに近接したCFAEを修飾したと考えられる。以前に我々は、PerAF患者に対して拡大PV隔離術後にEAT-based ablationを行い、平均16カ月の観察期間で78%と高い成功率を示したと報告した⁶⁾。本研究の結果は、EAT-based ablationが高い有効性を示した機序の一部を証明していると考えられる。

6. 結語

本研究では、主要GP領域におけるGP反応陽性部位は約80%の症例にのみ存在していたが、LA-EATは主要GP部位の90%以上に高率に分布していた。また、LA-EATに近接するLA壁は、CFAEが多く存在するにもかかわらず、比較的正常電位波高を呈していた。拡大PV隔離術後のEATに近接するLAへのアブレーションは、GPやAF周期を修飾し、AFの発症・維持に抑制的に働いた。これらは、LA-EATがGPやCFAEの局在の指標となるだけでなく、AFの発症・維持に何らかの影響を与えていることを示唆していると考えられた。

文献

- 1) 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.
- 2) Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997; **247**:289-298.
- 3) Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **62**:2318-25.
- 4) Al Chekatie MO1, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, Santucci P, Wilber DJ, Akar JG. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**:784-8.
- 5) Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, Mano H, Sonoda K, Hirayama A. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2011; **75**:2559-2565.
- 6) Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2014; **11**:1343-1351.
- 7) Yu Y, Wei C, Liu L, Lian AL, Qu XF, Yu G. Atrial fibrillation increases sympathetic and parasympathetic neurons in the intrinsic cardiac nervous system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; **37**:1462-1469.
- 8) Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune M, Mano H, Sonoda K, Hiro T, Nikaïdo M, Hirayama A. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; **5**:676-683.
- 9) Hatem S, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2014; **102**:205-213.