

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	しゃりふい あぶどうる むひぶ Sharifi Abdul Muhib
<b>学位論文題目</b>			
Epicardial adipose tissue is associated with prevalent atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. (肥大型心筋症患者における心外膜脂肪織量と発作性心房細動発症の関連)			
<b>共著者名</b>			
藤野貴行、佐藤伸之、長谷部直幸 <i>International Heart Journal</i> . 2013;54:297-303.			
<b>研究目的</b>			
<p>心外膜脂肪組織 (Epicardial adipose tissue (EAT))は、心臓微小循環から血液が供給される心臓に近接した脂肪組織である。EATは生物学的活性のある物質を分泌し、心臓に対して保護的または傷害的に作用することから、科学的また臨床的に注目されている<sup>1)</sup>。EATは心臓表面の80%を覆い、心重量の20%を占める。EATは房室間溝、心室間溝、心房周囲、右室自由壁、左室心尖部に多く存在する。EATが心肥大などの形態や機能に影響するというデータが集積されている。しかし肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy (HCM)) における肥大進展や心機能に対するEATの役割については明らかではない。心房細動 (atrial fibrillation (AF))は欧米諸国や日本で多くの患者が罹患し、生命予後に影響することが示されている。肥満はAF発症の重要なリスク因子である<sup>2)</sup>。米国で行われた一般住民を対象とした大規模コホート試験であるフラミンガム試験のサブ解析においても、EAT量はAF発症と関連していることが示された<sup>3)</sup>。HCM患者がAFを合併した場合に、心原性塞栓症による脳梗塞のリスクが高まる。心拍変動 (heart rate variability (HRV)) に反映されるベースラインの自律神経活動はAF発症と関連している。EATの増加は、その中に存在する自律神経節に作用し、自律神経活動を変化させ、AF発症を促進する可能性がある。本研究の目的は、HCM患者において、EAT量を心臓MRI (CMR)で評価を行い、AF頻度や心臓の構造パラメーターや機能パラメーター、自律神経活動との関係を検討した。</p>			
<b>材料・方法</b>			
<p>2004年4月～2010年11月の間の連続症例を後ろ向きに検討した。全62例 (男性36例、女性26例、平均年齢57±14歳)の連続症例で特発性肥大型心筋症を検討した。肥大型心筋症の診断は、心エコー (UCG)における非対称性肥大所見、拡張末期での壁厚が11 mm以上で、右室心筋生検で錯綜配列と線維化を認めた場合診断した。冠動脈造影を施行し、虚血性心疾患の患者を除外した。左室肥大、左室径、左室機能をUCG、心臓カテーテルで検討した。EAT量測定はCMR像より算出した。AFの評価は心電図 (ECG) またはHolter ECGにおける発作性心房粗動または心房細動のエピソードの存在に基づいて定義した。心拍変動記録による心臓自律神経機能の算定には4つのパラメーターを用いた (連続した心拍間隔の差の二乗平均平方根 (rMSSD)、差が50ms以内の連続した心拍間隔の総数の割合 (PNN50)、心拍間隔の標準偏差 (SDNN)、5分ごとのNN間隔の平均値の標準偏差 (SDANN))。</p>			

## 結果

## AF発症とEAT量の関連；

対象患者の16%にAFの既往を認めた。年齢、body mass index (BMI)、高血圧 (HT)、糖尿病 (DM)、喫煙、脂質プロファイルは、AFエピソードの有無では差を認めなかった。内服に関しては両群間で差を認めなかった。心臓カテーテルデータでは、AFエピソードのある群では高い肺動脈楔入圧 (PCWP)を示したが、他のパラメーターには差を認めなかった。AFなしの患者に比較して、AFエピソードのある患者では高い EAT量を示した。非補正の線形回帰解析では EAT量の増加はAF発症の頻度と有意な相関を示した。多変量解析では、体重、年齢、性別で補正した場合にも、この相関は持続していた。BMIで補正した場合にも統計的有意差は持続していた。その他のAFリスクで補正した場合にもこの関係は持続していた。これらの結果からも AF発症は EAT増加との関連が示された。

## 左室機能パラメーターとEAT量の相関；

AFなしの患者に比較して、AFエピソードのある患者では脳性利尿ペプチド (BNP) レベル高値、心胸郭比 (CTR)、左房 (LA)径、左室壁厚が高値であった。ロジスティック回帰分析を用いた場合、EAT量とLA径、BNP、CTRと相関を認めた。EATと左室駆出率 (LVEF)、左室内径短縮率 (%FS)とは相関を認めなかった。EAT量と左室壁厚と相関を認めた。EAT量と血清クレアチニン (Cre)、シスタチンC (Cys C)レベルと正の相関を認め、24時間クレアチニンクリアランス (24hr Ccr)とは負の相関を認めた。このことから腎機能低下とEATの増加との関連が示唆された。EAT量と右室心筋生検からの心筋細胞径との関連を検討した。平均心筋径は $18.8 \pm 4.0 \mu\text{m}$  と高値であったが、AFエピソード有無では心筋横径には有意差を認められず、またEAT量と心筋横径の間には相関を認めなかったことから、左室壁厚の増加においては、EAT量は間質線維化への関与の可能性が考えられた。

## 心拍変動とAF イベントおよびEAT量の関連；

心臓自律神経活動は肥大型心筋症患者で障害されていることが知られている。HRVとEATとAF合併の関連を検討した。AFエピソード合併群ではない群に比較してSDNNやSDANNレベルが低値を示した。ロジスティック回帰分析では、SDNNとSDANNがAFエピソードと負に関連していた。SDNNとSDANNはEAT量とも負の相関を認めた。このことからベースラインの自律神経活動の低下は、EAT量が多く、AFエピソードのある群で認められていた。

## 考案

HCM患者においてEAT量は、他のAFリスクの補正後においてもAFイベントと有意な関連を認めた。単変量解析ではEAT量と左房径、中隔壁厚、糸球体濾過量低下と関連を認めた。

## AF発症とEAT量の関連；

HCM患者においてAFエピソードはEAT量と関連を認めた。HCM患者におけるAFイベントの合併は塞栓症による脳卒中イベントと予後に関連する。剖検のデータでは心房周囲の脂肪は房室間溝や右室自由壁の脂肪量と関連を認めている。EAT量は心房中隔の脂肪量と関連をみとめ、これは洞機能不全症候群や心房性不整脈と関連が報告されている。心房中隔の脂肪量が多い80例中の20例で心房性不整脈を有し、そのうち7例がAFであった。EATは心房組織との連続性から、そこで局所的に作用し、AFイベント発症と関連している可能性が考えられた。

EAT量、AFエピソードと心拍変動低下の関連；EAT量およびAFエピソードは、HRVに示されるベースラインの自律神経活動の低下を表すSDNN、SDANNの低下と関連していた。EAT量とAFイベントとの関連を認めたことから、EATが内因性自律神経活動を変化させAF発症に関連することが考えられた。

自律神経活動とAF発症についてはよく知られている。一方、HCM患者においてAF発症に関連する自律神経活動の変化については、少数例を検討した試験しかない。自律神経活動、特に交感神経・副交感神経バランスがAF発症に関連している。副交感神経刺激やアセチルコリン投与は心臓電気生理を変化させ、心房不応期の不均一効果などを介してAFを誘導する。器質的心疾患患者では、AF発症はより交感神経に依存している。術後のAF発症の患者では、AF発症前に交感神経活性が増加し、副交感神経活性が低下する。

AF発症前のSDNNとSDANNが他の時間帯より低値であることが示されている。 $\beta$ 遮断薬はSDNNとSDANNの上昇とともに、AF発症や再発の減少、薬剤によるAF停止を生じる。UK-Heart試験では、心不全患者を対象にしているが、SDNN低下は有意な予後規定因子であった。SDNN低値はEAT量の増加と関連しAF発症と関連し、心不全イベントの増加と関連する可能性が考えられる。内臓脂肪のような大きな脂肪組織は全身的に作用するが、EATは局所的に作用し、パラクライン的に作用する可能性が考えられた。AF発症は電気的な環境変化や、解剖学的な素地が必要である。心外膜の自律神経節は心臓交感神経に関与している。心房中隔の脂肪組織の組織学的検討では、浸潤した脂肪組織の周囲に心筋線維化と関連した炎症細胞浸潤を認めている。このように増加したEATは局所的に自律神経節に影響し自律神経のベースライン活動を低下させ、AF発症を促進させた可能性が考えられる。

HCMとEATと心臓構造との関連；以前の報告では、EATは冠動脈の石灰化と心血管疾患との関連が示され、EATが局所的な効果を示す可能性が示唆される。EAT量の増加は左室肥大とともに拡張障害と関連していると報告されている。最近ではEAT量の増加は心臓構造で特に左房径拡大と関連が示されている。われわれの結果でもLA径とBNPレベル、左室壁厚はEAT量と関連を認めていた。EAT量の増加はこのように心臓の構造的または機能的変化をきたし、これがAF発症の要因になっている可能性がある。

#### 結論

HCM患者におけるEAT量の増加は、自律神経活動、左室肥大、左房径増大、腎機能低下と関連して、AF発症に関与する可能性が示された。

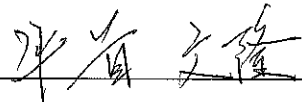

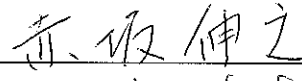

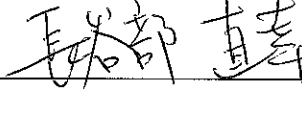

#### (引用文献)

1. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, *et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108:2460–2466.
2. Wang TJ, Parise H, Levy D, *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471–2477.
3. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, *et al.* Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:345–350.

#### (参考文献)

- 1, Fujino T, Muhib S, Sato N, Hasebe N. Silencing of p53 RNA through transarterial delivery ameliorates renal tubular injury and down-regulates GSK-3 $\beta$  expression after ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. In press. 2013.

# 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	Sharifi Abdul Muhib
審査委員長  			
審査委員  			
審査委員  			
学位論文題目			
<b>Epicardial adipose tissue is associated with prevalent atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy</b>			
(肥大型心筋症患者における心外膜脂肪織量と発作性心房細動発症の関連)			

心外膜脂肪組織（EAT）は、冠動脈系の支配下にある脂肪組織であり、心臓表面の約8割を覆っている。EATは、多種類の生理活性物質を分泌し、心臓の機能や構造に影響することが知られている。一方、肥大型心筋症（HCM）では、合併する心房細動（AF）により心原性脳塞栓症が誘発されるリスクが高まる。本研究は、HCM患者を対象とし、EAT量と心臓自律神経機能、AF頻度および心臓の肥大や機能との関連を明らかにすることを旨とした。

本研究では、62例の特発性HCM患者を対象に、EAT量をCMR画像より算出した。自律神経機能は、心拍変動（HRV）の解析に基づき評価した。AFの評価はECGあるいはHolter ECGにより行った。また、心肥大や心機能の評価は、UCGあるいは心臓カテーテルにて行った。その結果、EAT量とAF発症には強い相関が認められた。また、EAT量とHRVには負の相関が認められた。さらに、EAT量と左房径、BNP、CTR、左室壁厚および腎機能低下とに相関が認められた。

本研究の結果、EAT量の増加が心臓自律神経機能を低下させAF発症を促進する可能性が示された。また、EAT量の増加は、心臓の構造的あるいは機能的変化の促進をきたすことが示唆された。したがって、本研究で示されたHCM患者におけるEAT量のAF合併症のみならず肥大型心筋症自体の進展における重要性を考えると、その臨床的意義は大きいと思われる。

なお、論文提出者に対し各審査委員より、本論文とその関連領域に関して試問が行われ、適切な回答が得られた。

以上より、本論文は博士の学位論文として適切であると判定した。