

■ 総 説

心房細動患者における心房構造的リモデリング —心房筋生検による組織学的検証—

高橋佑弥, 山口尊則

要 旨

心房細動は最も罹患頻度が高い不整脈であり、その発症や持続は心房構造的リモデリングの進行と関連する。我々は心房細動に対するカテーテルアブレーション時に心房双極電位波高値 (voltage) を測定し、心房構造的リモデリングの指標である voltage の低下について詳細に評価することにより、心房の構造的リモデリングは局所的に進行するものではなくびまん性に進行するプロセスであることを明らかにした。心房筋組織を得ることが困難なことから心房構造的リモデリングの組織学的評価はこれまで限られていたが、我々は心腔内超音波ガイド下のカテーテル心房生検を開発し、心房の組織学的線維化率が生検部位および左房全体の voltage と逆相関することを示した。またこれまで心房構造的リモデリングの主要な組織学的因子は線維化であると考えられてきたが、その後の研究により、心房構造的リモデリングの組織学的因子は線維化のみならず、線維化に先行する細胞間隙の拡大、心筋粗鬆化、心筋細胞数の指標である心筋核密度の低下、アミロイド蛋白沈着の5因子であることを明らかにした。さらに構造的リモデリングと関連する組織学的因子のうち、線維化と細胞間隙の拡大が心房細動の持続および再発と関連することを示し、間質リモデリングが心房細動基質の組織学的要因であることを明らかにした。電子顕微鏡による心房筋の超微細構造の評価では、拡大した細胞間隙において血管透過性の亢進による血漿成分の漏出を認め、間質浮腫が示唆された。また幼若なコラーゲンが重合化することにより線維化が顕在化するリモデリングの過程が推測された。つまり細胞間隙の拡大が線維化の前段階のプロセスであることが示唆された。粗鬆化した心筋細胞においては筋原線維の減少を認めるとともにミトコンドリアの増生を認めていた。今後さらなる研究により心房リモデリングの機序を解明し、心房細動や心房心筋症に対する治療標的の探索を目指す。

Key words 心房細動, 心房生検, 心房病理, 超微細構造

■ Review

Atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation — Histological validation with atrial endomyocardial biopsy —

Yuya Takahashi, Takanori Yamaguchi

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia, and its initiation and persistence are associated with the progression of atrial structural remodeling. We evaluated the reduction of atrial voltage, a marker of atrial structural remodeling, during catheter ablation for AF, revealing that atrial structural remodeling is not a localized process but a diffuse process. Histological evaluation of atrial structural remodeling has been limited so far due to the difficulty in obtaining atrial tissue, however, we have developed an intracardiac echo-guided catheter atrial biopsy and confirmed that the extent of histological fibrosis in the atria is inversely correlated with the bipolar voltage both at the biopsy site and in the whole left atrium. Although fibrosis has been considered the primary histological factor associated with structural remodeling, we have demonstrated that histological correlates associated with atrial structural remodeling include not only fibrosis progression but also increased intercellular space, myofibrillar loss, decreased myocardial nuclear density, a surrogate marker for cardiomyocyte number, and amyloid deposition. Among the histological factors associated with structural remodeling, we showed that fibrosis progression and increased intercellular space were associated with persistence and recurrence of AF, suggesting that interstitial remodeling is the histological substrate for AF persistency. Electron microscopic evaluation of the atrial ultrastructure showed leakage of plasma components due to increased vascular permeability in the increased intercellular space. We also observed the presence of immature collagen in the increased intercellular spaces, suggesting that the increase of intercellular space is a histological change preceding fibrosis. In addition, the space with decreased myofibrils was replaced by proliferated mitochondria. Further studies will elucidate the mechanism of atrial remodeling and explore therapeutic targets for AF and atrial cardiomyopathy.

Key words atrial fibrillation, atrial biopsy, atrial pathology, ultrastructure

(WAARM Journal, 2024; 6: 1-11)

I. はじめに

心房細動は最も罹患頻度の高い不整脈であり、脳梗塞や心不全などの合併症や死亡リスクを伴う進行性の疾患である¹⁻³⁾。心房細動の発症や維持は心房筋のミクロからマクロまでの構造的変化、いわゆる構造的リモデリングの進行と密接に関係する⁴⁾。非弁膜症性心房細動症例における心房構造的リモデリングと関連する組織学的因子は、ヒトや動物の先行研究からは間質の線維化とされていたが⁵⁻⁸⁾、ヒトにおいては心房組織採取の困難性からこれまで主に外科症例に限られており、その組織学的検証はこれまで不十分であった。心房構造的リモデリングの最も一般的な臨床的指標は左房サイズであるが、心房細動に対するアブレーション時に測定される左房の双極電位波高値 (voltage) の低下も心房構造的リモデリングの指標として知られており、特に左房に局所的に voltage が低下している低電位領域 (LVA) を認めることが心房細動アブレーション後の再発予測因子であると報告されている⁹⁻¹²⁾。また心臓 MRI 上で左房に局所的な遅延造影部位を認めることが心房細動アブレーション後の再発予測因子であることも報告されている¹³⁾。これらのことから心房構造的リモデリングは局所的に線維化が進行しているものと考えられてきた。一方で platonov らの報告によると、剖検例における非弁膜症性心房細動症例の心房線維化率は、右房と左房のどの領域においても同様であったとされ¹⁴⁾、このことから心房構造的リモデリングはびまん性に進行するプロセスであると示唆された。我々は心房構造的リモデリングが局所的もしくはびまん性に進行するプロセスかを評価するために、まず心房 voltage を詳細に評価し、その後 voltage と組織学的線維化率の関係性を検証する研究を行った。

II. 心房双極電位波高値と心房構造的リモデリングの関係

140 例の非弁膜症性心房細動症例に対するアブレーション時に左房の高密度 voltage マップを作成し、左房全体と領域 (前壁, 中隔, 天蓋部, 後壁, 下壁, 側壁) 毎の平均 voltage を測定した。左房全体の平均 voltage に基づき Q1-Q4 の四分位の群に分類したところ、Q4 から Q1 へ左房全体の平均 voltage の低下に伴い、どの領域の平均 voltage も一様に低下することが示された (図 1)。

また前壁の平均 voltage は左房全体, 中隔, 天蓋

部, 後壁, 下壁, 側壁の平均 voltage と強い相関性を示すことが示された (図 2)。

さらには Q4 から Q1 の voltage のヒストグラムを作成したところ、全ての群において単峰性の分布が維持されたまま低電位側に偏った非正規分布を示し、Q4 から Q1 へ低下するとともに低電位側への偏りが強くなることが示された (図 3)。これらの結果から voltage の低下は左房全体でのびまん性のプロセスであることが示唆された。

III. 心房筋生検の開発と心房組織学的評価

心房構造的リモデリングの進行が心房全体でびまん性に進行することが示されたことにより、心房の組織学的変化も心房全体でびまん性に進行することが類推できる。すなわち心房のどの領域から組織を採取しても心房構造的リモデリングを組織学的に評価できると考えた。既報では、心室 voltage は MRI で評価した心室壁厚や残存心筋量に影響を受け、組織学的線維化率が高いほど心室 voltage が低下するとされている¹⁵⁾。我々は心房細動アブレーション時に心腔内超音波ガイド下に右房卵円窩上縁より心房筋のカテーテル生検を開始し (図 4)、28 人の非弁膜症性心房細動患者より心房筋生検を施行したところ、心房筋の線維化率は多岐にわたっていたが (図 5)、生検施行部位の voltage および左房全体の平均 voltage と逆相関を示すことが明らかとなった (図 6)。この研究により線維化の進行が心房 voltage 低下の関連因子であることが、世界で初めて組織学的に証明された¹⁶⁾。

IV. 心房構造的リモデリングと関連する心房組織学的因子

線維化は組織にコラーゲンが過剰に蓄積した状態を指す。心房細動と心房線維化の関連性については以前より知られている。左房自由壁組織を評価した外科症例の報告では、心房細動患者は非心房細動患者と比較して有意にコラーゲンの沈着量が多かった⁵⁾。また心房筋の各所を評価した剖検症例の報告では、心房細動患者は非心房細動患者と比較して線維化の程度が大きく、心房細動の持続期間が長期なほど線維化の程度も大きかった⁸⁾。著者らは当初、組織学的評価は線維化のみに着目していたが、心房筋生検を施行した 242 人の心房細動患者を詳細に評価した結果、線維化の進行以外にも、心筋細胞間隙の増大、心筋細胞の粗鬆化、心筋細胞数の指標である¹⁷⁾ 心筋細胞の核密度の低下が、心房 voltage の低

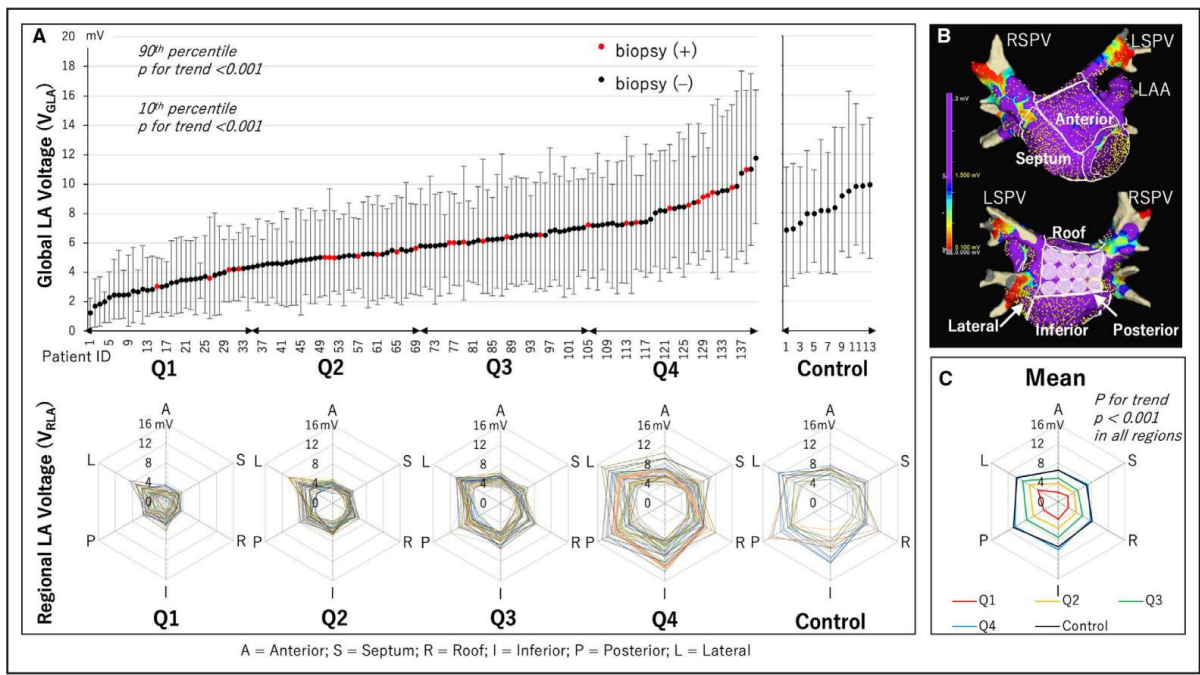


図1 心房細動症例と非心房細動症例の左房全体の平均 voltage および領域毎の平均 voltage の分布

A, Q1-Q4 は左房全体の平均 voltage (V_{GLA}) に基づく心房細動症例の四分位群 (Q1 が最も V_{GLA} が低い) を示す。赤い点は心房生検症例, 黒い点は非心房生検症例を指す。レーダーチャートは, Q1-Q4 群およびコントロール (非心房細動) 群の左房 6 領域における平均 voltage (V_{RLA}) をプロットしたものである (A, 前壁; S, 中隔; R, 天蓋部; I, 下壁; P, 後壁; L, 側壁)。B, V_{RLA} を算出するために左房を 6 つの解剖学的領域に分割した。後壁の白いタグは直径 1cm^2 で, これらのタグ中の最大 voltage を選択し, 左房全体および各領域の平均値を, V_{GLA} と V_{RLA} としてそれぞれ算出した。C, レーダーチャートは Q1-Q4 群およびコントロール群の左房 6 領域の V_{RLA} を示す。Q4 から Q1 へ V_{GLA} が低下するにつれて, 全ての領域で V_{RLA} は同等に減少した。Q4 群とコントロール群の V_{GLA} は全ての領域で同等であった。

Anterior, 前壁; Inferior, 下壁; LAA, 左心耳; Lateral, 側壁; LSPV, 左上肺静脈; Posterior, 後壁; RSPV, 右上肺静脈; Roof, 天蓋部; Septum, 中隔

Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

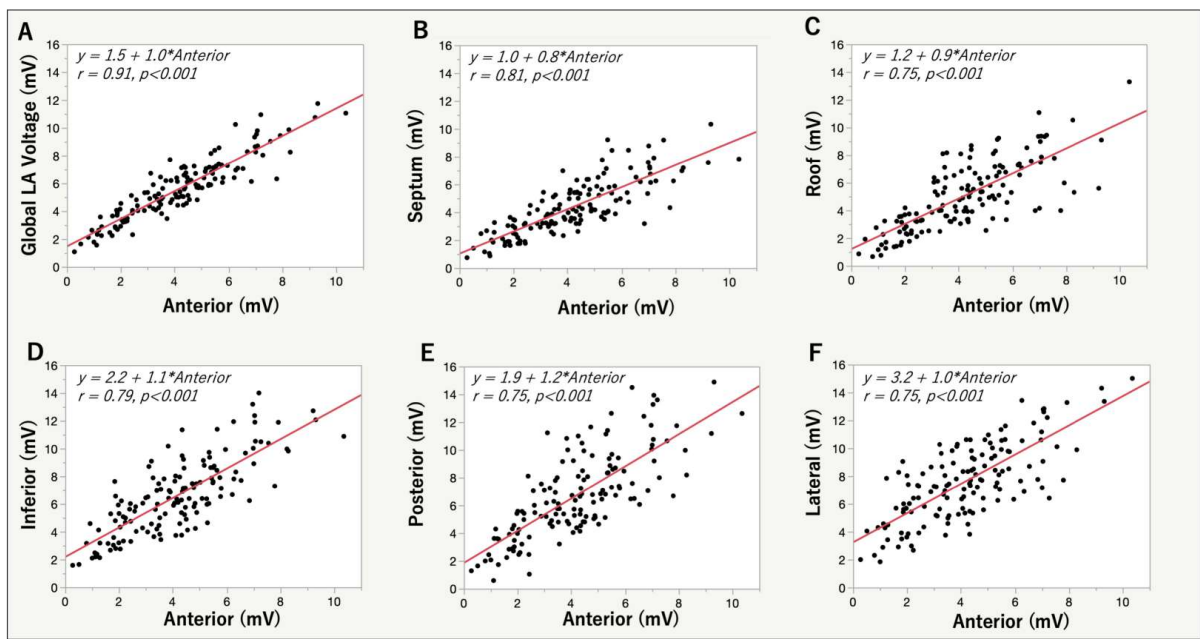


図2 心房細動症例の左房領域毎の voltage 変化

心房細動症例における左房全体の平均 voltage (V_{GLA} , global LA voltage) と左房 6 領域の平均 voltage (V_{RLA}) をプロットしたところ, 前壁の V_{RLA} は V_{GLA} , 中隔の V_{RLA} , 天蓋部の V_{RLA} , 下壁の V_{RLA} , 後壁の V_{RLA} , 側壁の V_{RLA} とそれぞれ強い相関性を示した。

Anterior, 前壁; Inferior, 下壁; Lateral, 側壁; Roof, 天蓋部; Posterior, 後壁; Septum, 中隔
Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

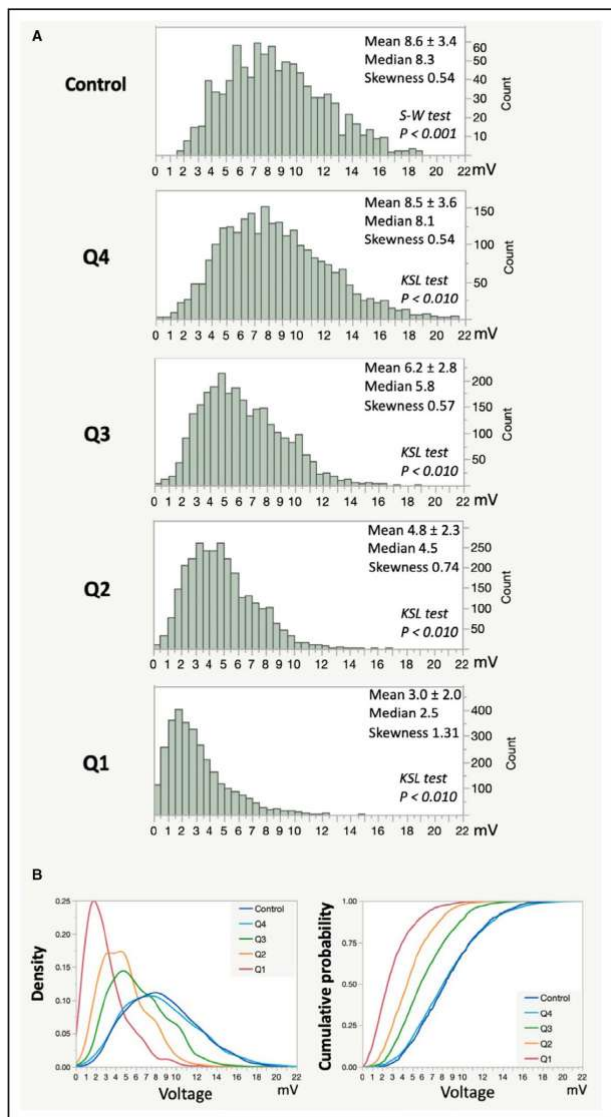


図3 心房細動症例と非心房細動症例における全 voltage の分布

A, 各ヒストグラムは、合計 2,999 個 (Q1), 2,832 個 (Q2), 2,645 個 (Q3), 2,492 個 (Q4), および 931 個 (コントロール) の voltage で構成される。全ての群においてそのヒストグラムは低電位側 (左側) に偏った非正規分布を示し、四分位の低下とともに低電位側への偏りが強くなるが、一貫して単峰性の分布は維持された。B, 各四分位群とコントロール群の density curve と cumulative probability curve を示す。

KSL, Kolmogorov-Smirnov Lilliefors; S-W, Shapiro-Wilk
Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

下と独立して関連する組織学的因子であることを示した。またアミロイド蛋白沈着も心房 voltage の低下と関連することを示した (図 7)。

すなわち心房構造的リモデリングと関連する組織学的因子として、線維化の進行、心筋細胞間隙の増大、心筋細胞の粗鬆化、心筋細胞の核密度の低下、アミロイド蛋白沈着であることを明らかにした¹⁸⁾。

心筋の間質において線維化が進行すると、コラーゲンが電氣的障壁となり細胞間の伝導遅延が惹起される¹⁹⁾。また心筋におけるコラーゲン量の増加は、弾性コンプライアンスの低下および壁ストレスの増加と関連するとされている²⁰⁾。著者らのデータによると心房の線維化と関連する臨床因子は、心房細動の持続と左房容量の増大であるが¹⁸⁾、これらは心房線維化に伴う心筋細胞間の伝導遅延と心房壁ストレスの増加を示唆しているものと考えられる。

心筋細胞間質の増大と関連する臨床因子としては心房細動の持続であることが示されたが¹⁸⁾、動物モデルにおいても心房細動持続によって心筋細胞間質の増大が起こることが報告されている²¹⁾。また線維化に依らず、細胞間質の増大に伴い細胞間の伝導遅延が起こることも知られている²²⁾。細胞間の伝導遅延により心房細動が持続し、心房細動の持続により細胞間質が拡大するいわゆる負のループを形成することが示唆される。

持続性心房細動症例は非心房細動症例と比較して粗鬆化を認める心筋細胞が有意に多く²³⁾、動物モデルにおいても心房細動の持続によって心筋細胞の粗鬆化が認められたと報告されている²¹⁾。また心房細動症例以外で、空胞変性を伴う心筋細胞はうっ血性心不全症例において有意に多く認められるとの報告がある²⁴⁾。著者らのデータによると心筋細胞の粗鬆化と関連する臨床因子は同定されていないが、心房細動の持続に伴う心不全の病態が心筋細胞の粗鬆化形成に関連している可能性がある。

心房筋の心筋核密度の低下と関連する臨床因子は、加齢および左房容量の増大であった¹⁸⁾。ラットの実験によると、加齢に伴い右室と左室の心筋細胞数は減少すると報告されている²⁵⁾。また剖検例においては右室と左室ともに加齢に伴って心筋細胞数が減少し、心筋細胞数の減少に伴い心筋細胞径が増大するとされている²⁶⁾。これは心筋核密度が心筋細胞径と強い逆相関を示すことを示した著者らの報告とも一致する (図 8)。

加齢や心疾患に伴って心筋細胞のテロメアが短縮し心筋細胞死が惹起されることは知られており²⁷⁾、心房筋においても細胞数減少や代償性の細胞肥大と細胞アポトーシスが関連しているのかもしれない。

アミロイド蛋白沈着症例においてはアミロイド蛋白非沈着症例と比較して、伝導遅延と心房 voltage の低下が起こり、心房細動アブレーション後の再発率が高いと報告されている²⁸⁾。心房筋におけるアミロイド蛋白沈着症例においては、心房筋のコンプラ

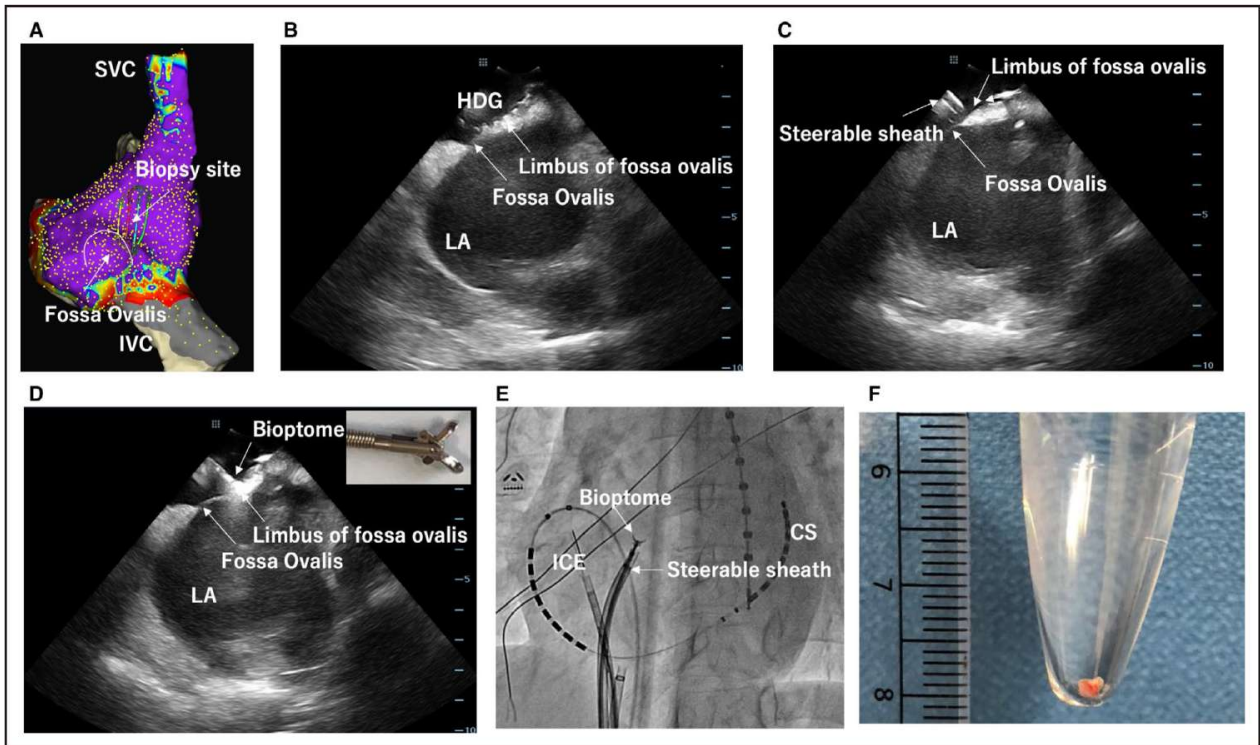


図4 心腔内超音波ガイド下の心房筋生検

A, 心房細動アブレーション時に作成する右心房の voltage マップを示す。カテーテルが描出されている部位が卵円窩上縁にあたる心房生検部位である。B-D, 心腔内超音波ガイド下に右房卵円窩上縁を描出して (B), ロングシースを配置し (C), 同部位からカテーテル生検を施行している場面を示す (D)。E, 心房筋生検時の透視下でのカテーテル配置を示す。F, 1症例あたり直径1-2mmの組織を最大で5つ採取している。

Bioptome, 生検管; Biopsy site, 生検部位; CS, 冠状静脈洞; Fossa ovalis, 卵円窩; HDG, グリッド型カテーテル; ICE, 心腔内超音波; IVC, 下大静脈; LA, 左房; Limbus of fossa ovalis, 卵円窩上縁; Steerable sheath, 可変式シース

Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

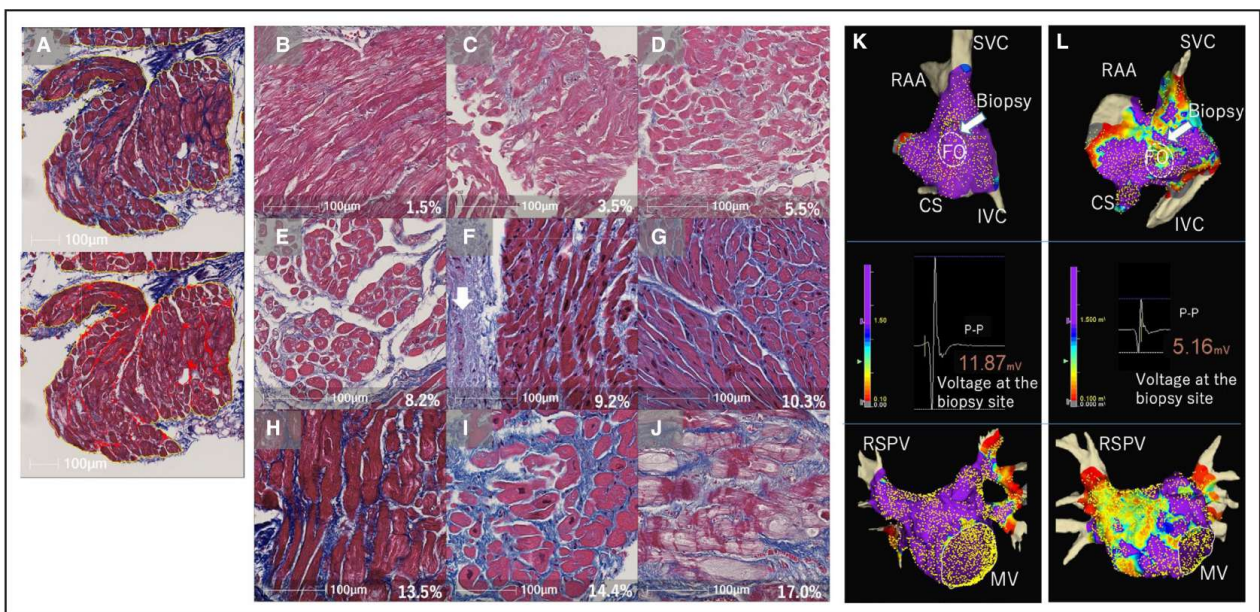


図5 心房細動症例における心房筋の線維化率

A, 心内膜と脂肪細胞を除いた心筋細胞部位を解析部位として設定し、マッソントリクローム染色で同定した間質の線維化面積の割合を線維化率とした。B-J, BからJにかけての線維化率の増加を示す。K, 心房 voltage が保たれた症例の右房と左房の voltage マップを示す。L, 心房 voltage の低下を認める症例の右房と左房の voltage マップを示す。

Biopsy, 生検部位; CS, 冠状静脈洞; IVC, 下大静脈; MV, 僧帽弁; RAA, 右心耳; RSPV, 右上肺静脈; SVC, 上大静脈

Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

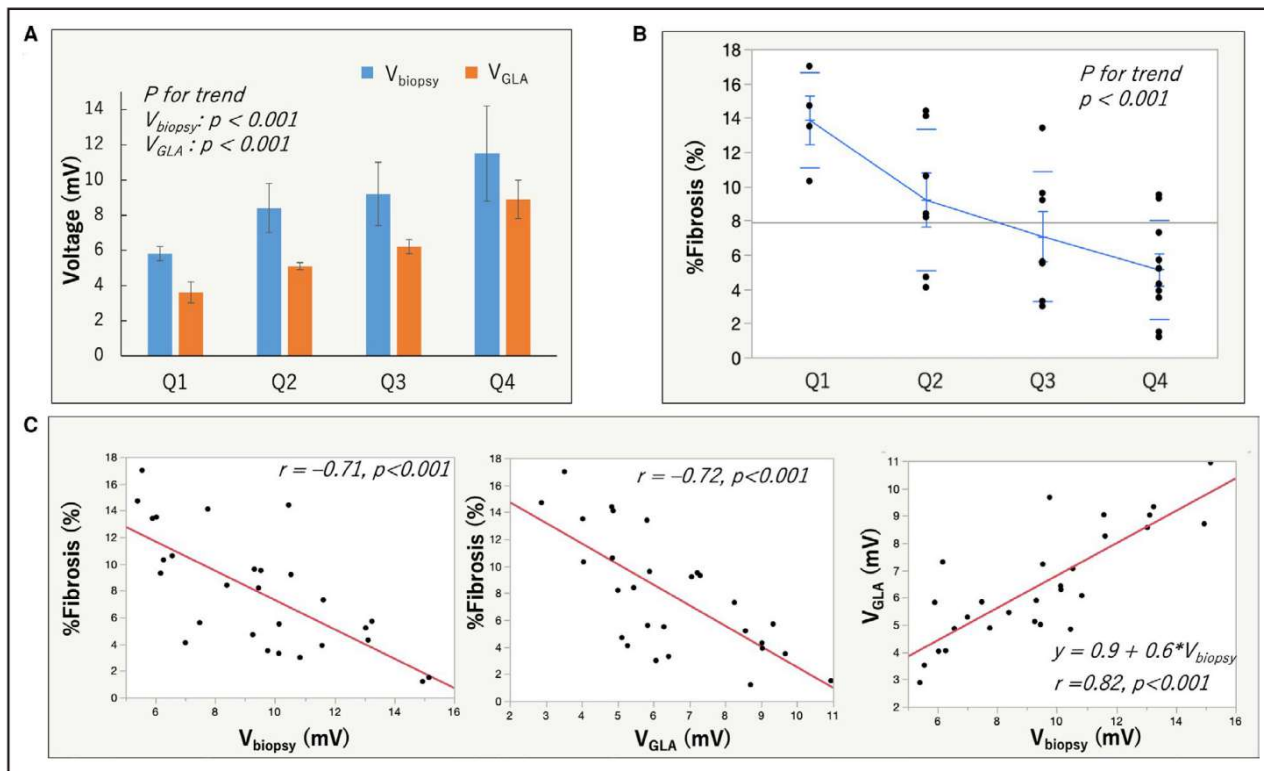


図6 心房細動症例の心房線維化率と心房 voltage の関係性

A, 各四分位群における心房生検部位の平均 voltage と左房全体の平均 voltage を示す。Q4 から Q1 へ左房全体の平均 voltage が低下するにつれ、生検部位の平均 voltage も低下を認めた。B, 各四分位群における心房線維化率を示す。Q4 から Q1 へ左房全体の平均 voltage が低下するにつれ、心房線維化率の増加を認めた。C, 生検部位の平均 voltage は左房全体の平均 voltage と強い相関性を認め、心房線維化率は生検部位の平均 voltage および左房全体の平均 voltage と強い逆相関を認めた。

V_{biopsy} , 生検部位の平均 voltage; V_{GLA} , 左房全体の平均 voltage; %Fibrosis, 線維化率

Takanori Yamaguchi. Journal of the American Heart Association. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy, Volume: 11, Issue: 6, DOI: (10.1161/JAHA.121.024521)

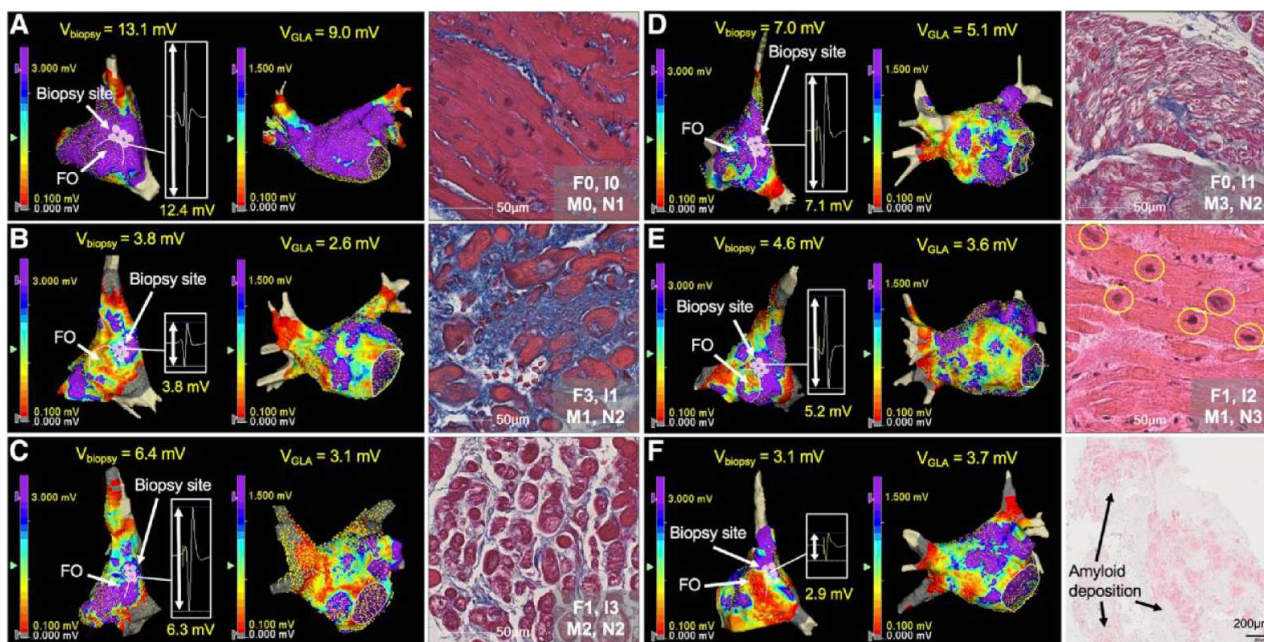


図7 心房 voltage の低下と関連する組織学的 5 因子

A, 心房 voltage が保たれている症例においては、組織の障害は軽度であった。B-F, 心房 voltage が低下している症例においては、線維化の進行 (B), 細胞間質の増加 (C), 心筋粗鬆化 (D), 心筋核密度の低下 (E), アミロイド蛋白の沈着を認めた (F)。
 V_{biopsy} , 生検部位の平均 voltage; V_{GLA} , 左房全体の平均 voltage, A-D, Masson trichrome 染色; E, HE 染色; F, Congo red 染色

Yuya Takahashi and Takanori Yamaguchi. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2023 Sep 14; 44(35): 3339-3353. doi: 10.1093/eurheartj/ehad396.

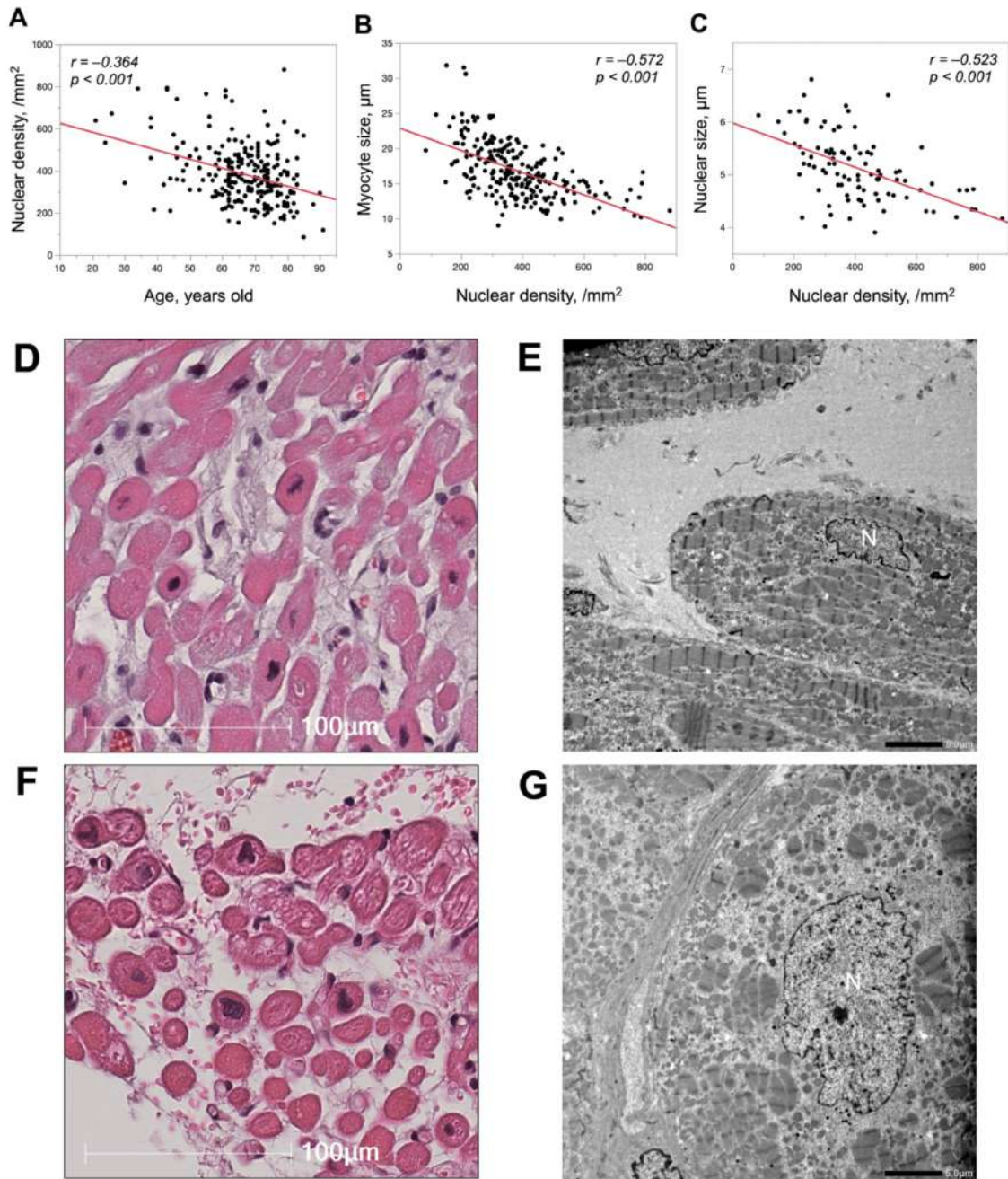


図8 心筋核密度と年齢および心筋細胞サイズとの関係性

A, 加齢につれて心筋核密度の低下を認めた。B, 心筋核密度が低下するにつれて心筋細胞サイズが増大し心筋細胞核サイズも増大を示した。D, E, 心筋核密度が保たれている症例における心筋細胞と電子顕微鏡上の心筋細胞核を示す。F, G, 心筋核密度が低下している症例における心筋細胞と電子顕微鏡上の心筋細胞核を示す。N, 心筋細胞の核, Scale bars = 5 μm in (E and G).

Yuya Takahashi and Takanori Yamaguchi. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2023 Sep 14;44(35):3339-3353. doi: 10.1093/eurheartj/ehad396.

イオンス低下による心不全発症との関連があり、心房ナトリウム利尿ペプチド (ANP) に対して免疫反応性を示すとされている^{29,30)}。また心房筋におけるアミロイド蛋白沈着の総量は心房筋の線維化の総量と逆相関すると報告されている³¹⁾。心房筋のアミロイド蛋白沈着は、線維化に置き換わる何らかの役割を担っているのかもしれない。

V. 心房細動の持続および再発と関連する心房組織学的因子

心房細動の持続期間と関連する組織学的因子を解析した結果、線維化の進行、細胞間隙の拡大、心筋核密度の低下が持続期間と関連した。また心房細動に対するアブレーション治療後の再発と関連する組織学的因子は線維化の進行と細胞間隙の拡大であっ

た (図9)。

これにより、間質リモデリングこそが心房細動の組織学的基質であることが明らかとなった。

VI. 電子顕微鏡による心房筋の超微細構造の評価

著者らは心房構造的リモデリングと関連する組織因子としてある心筋細胞間隙の拡大と心筋粗鬆化の超微細構造を評価した。線維化の進行を伴わない拡大した細胞間質においては主に幼若なコラーゲン、線維芽細胞、透過性亢進を示唆する基底膜の肥厚を伴う毛細血管、そして毛細血管からの漏出と思われる血漿成分を認めた (図10)。

さらに線維化が進行した心房筋においては、コラーゲンの重合化 (図10) を認めており、細胞間隙の拡大が線維化の前段階の状態であることが示唆された。また心筋粗鬆化を認める症例においては、粗鬆化した心筋細胞において様々な程度の筋原線維の減少を認め、同部位にはミトコンドリアの増生を認めていた (図11)。

細胞間隙拡大の病態機序については明確には定まっていないが、心房細動症例においては血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などの炎症性サイトカインの産生が増加し、血管透過性の亢進による間質浮腫が起こると報告されている³¹⁾。著者らのデータにおいても心房細動症例で細胞間隙に様々な程度の血漿成分の漏出を認めており、間質浮腫が細胞間隙拡大

の一因である可能性はある。また心房細動症例においては、心筋細胞間の介在板の構造物が減少し細胞側面に発現している、いわゆる介在板リモデリングが認められるとされる³²⁾。介在板は細胞間の電気的結合を維持するギャップ結合と機械的結合を維持する接着結合で構成され、介在板リモデリングが心筋細胞の同期的な収縮能・弛緩能の低下、細胞間隙拡大に寄与するのかもしれない。

粗鬆化した心筋細胞の超微細構造についての報告はいくつかある。重症心不全に対して植込み型補助人工心臓 (LVAD) を植込みした症例において、光学顕微鏡所見では、LVAD 植込み時に認めた細胞肥大と心筋粗鬆化の所見が、心不全改善後の LVAD 脱着時には改善を認めていた。電子顕微鏡所見では、LVAD 植込み時には種々の大きさマトリックス領域の膨張を伴うミトコンドリアの増加とともに筋原線維の断片化を認めていたのに対し、LVAD 脱着時にはミトコンドリアの数は減少し大きさは均一となり筋原線維に形態学的異常を認めなかった³³⁾。心不全に伴いミトコンドリアが変性し筋原線維が減少することで粗鬆化心筋として顕在化するが、心不全の改善によりこれらの所見は可逆的に改善する可能性がある。また拡張型心筋症による心不全症例における左室組織の超微細構造についての報告では、心筋細胞において筋原線維の著しい減少を認めると、心不全入院や死亡率が高いとされる³⁴⁾。その他、光学

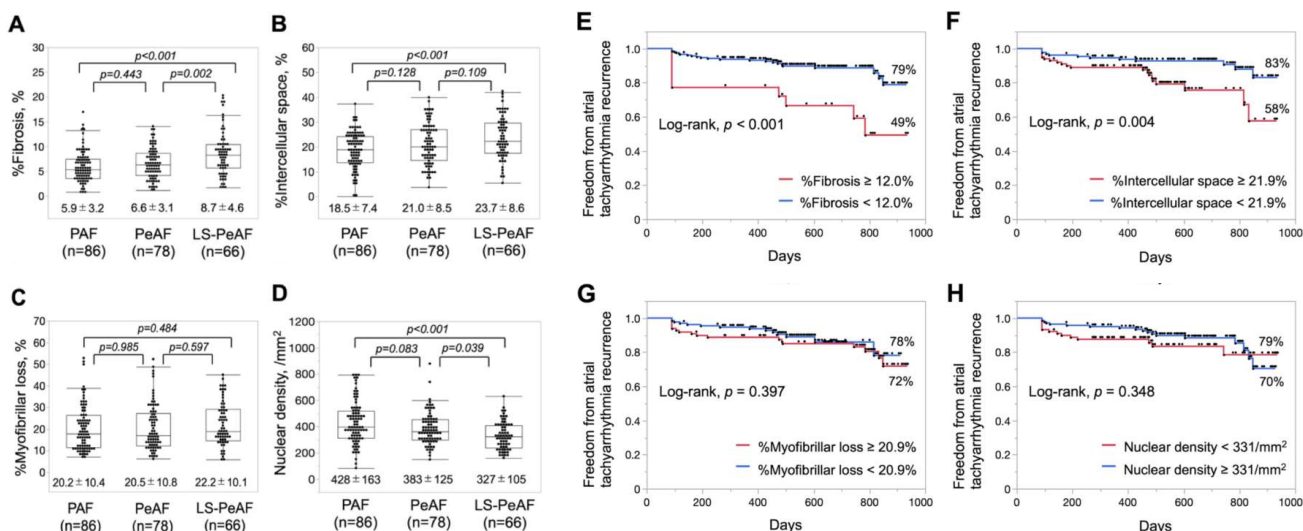


図9 心房細動の持続および再発と関連する心房組織学的因子

A-D, 発作性心房細動, 持続性心房細動, 長期持続性心房細動の3群間での, 線維化率 (A), 細胞間質率 (B), 心筋粗鬆化率 (C), 心筋核密度 (D) のプロットを示す。E-H, 心房細動アブレーション後の再発と線維化率 (A), 細胞間質率 (B), 心筋粗鬆化率 (C), 心筋核密度 (D) との関係を表す Kaplan-Meier 曲線を示す。

LS-PeAF, 長期持続性心房細動; PAF, 発作性心房細動; PeAF, 持続性心房細動; %Fibrosis, 線維化率; %Intercellular space, 細胞間質率; %Myofibrillar loss, 心筋粗鬆化率; Nuclear density, 心筋核密度

Yuya Takahashi and Takanori Yamaguchi. Histological validation of atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2023 Sep 14;44(35):3339-3353. doi: 10.1093/eurheartj/ehad396.

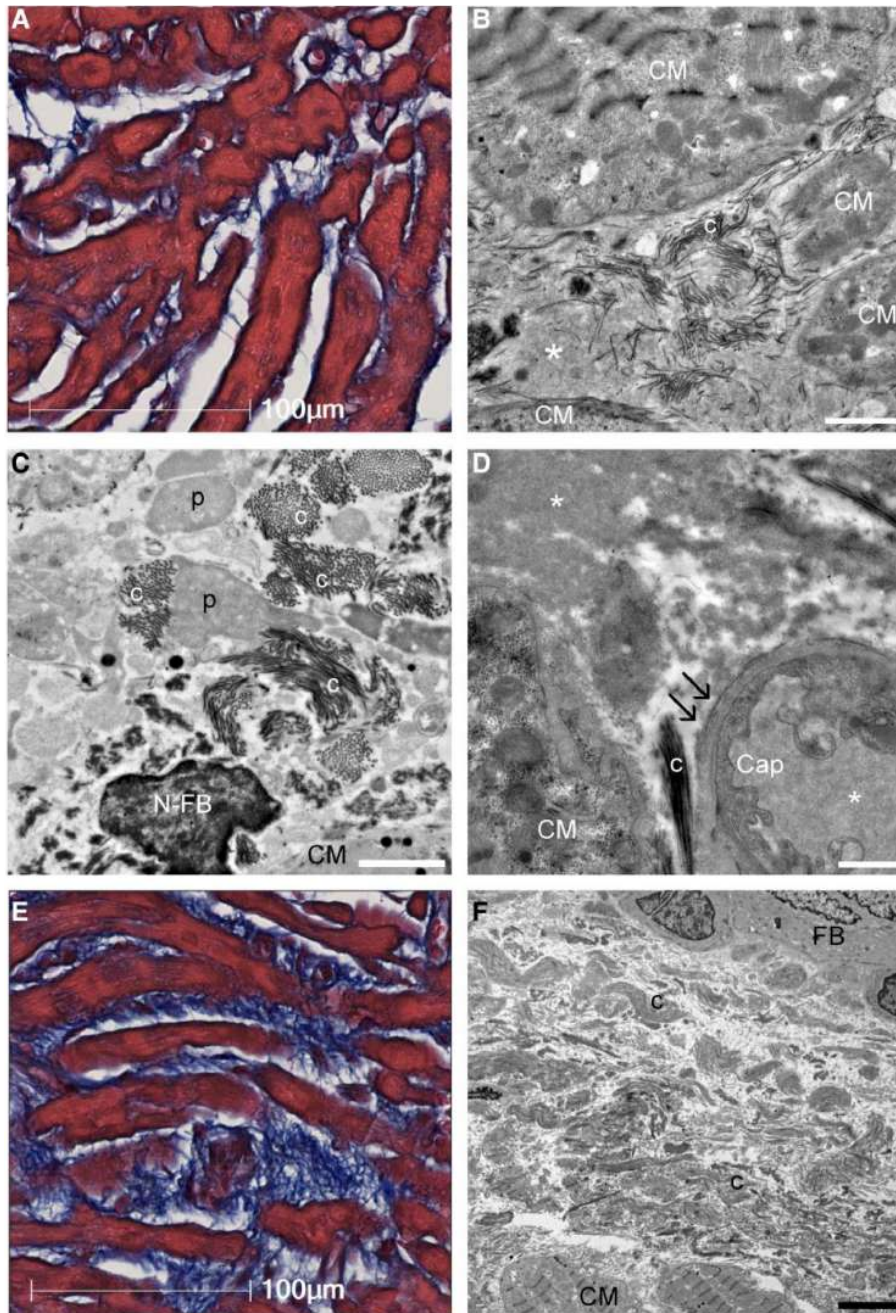


図10 心房細動症例の細胞間質における超微細構造

A, 光学顕微鏡上で線維化の進行を認めないが細胞間質の拡大を認めた心房細動症例を示す。B-D, Aの症例の電子顕微鏡上での細胞間質の超微細構造を示す。細胞間質においては幼若なコラーゲン (B), 線維芽細胞 (C), 血管透過性亢進を認める毛細血管と漏出した血漿成分を認めた。E, 光学顕微鏡上で線維化の進行を認めた心房細動症例を示す。F, Eの症例の電子顕微鏡上での細胞間質の超微細構造においては重合化したコラーゲンを認めた。C, コラーゲン; Cap, 毛細血管; CM, 心筋細胞; N-FB, 線維芽細胞の核; p, 線維芽細胞の足; *, 血漿成分; 矢印, 毛細血管基底膜の肥厚, Scale bars = 2 µm in (B and C), 1 µm in (D), and 5 µm in (F). Yuya Takahashi and Takanori Yamaguchi. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2023 Sep 14;44(35):3339-3353. doi: 10.1093/eurheartj/ehad396.

顕微鏡上にて筋繊維を欠いた細胞内の透明な領域である空胞変性を認める場合、電子顕微鏡上でミトコンドリア、リポフスチン、グリコーゲン顆粒、小胞体などの細胞内小器官の異常蓄積を認めることがある。これらの所見は非特異的なことが多いが、時に不全心筋の原因となりかつ治療可能な診断がつけら

れることがあり、電子顕微鏡による組織評価は臨床的に非常に重要である³⁵⁾。

VII. まとめ

心房構造的リモデリングの指標である心房 voltage を評価することで、心房構造的リモデリングは心房

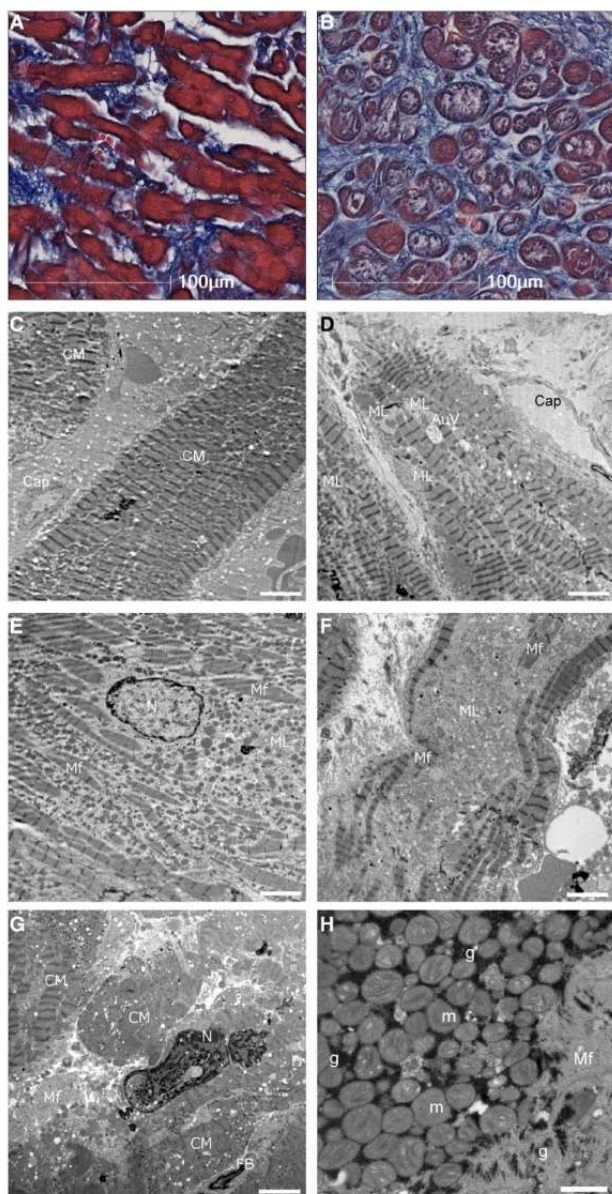


図 11 心房細動症例の細胞実質における超微細構造

A, B 光学顕微鏡上で心筋粗鬆化率が低い症例 (A) および心筋粗鬆化が高い症例 (B) を示す。C-F, 心房細動症例の細胞実質における超微細構造を示す。心筋細胞において筋原線維の減少を認めない (C), 軽度に認める (D), 中等度に認める (E), 重度に認める症例 (F)。筋原線維の減少をより認める程, 光学顕微鏡上での心筋粗鬆化率はより高度であった。G, 心筋細胞の核は一部の症例で高度に変形しクロマチンの凝集を認めた。H, 筋原線維の減少を認めた部位には増殖したミトコンドリアやグリコーゲンを認めた。AuV, オートファジー; Cap, 毛細血管; CM, 心筋細胞; FB, 線維芽細胞; g, グリコーゲン; m, ミトコンドリア; Mf, 筋原線維; ML, 筋原線維の消失; N, 心筋細胞核, Scale bars = 5 µm in (C to G), and 1 µm in (H).

Yuya Takahashi and Takanori Yamaguchi. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2023 Sep 14;44(35):3339-3353. doi: 10.1093/eurheartj/ehad396.

全体でびまん性に進行するプロセスであることを明らかにした。また我々はカテーテル心房生検を開発し, 心房の線維化が心房 voltage の低下の組織学的因子であることを世界で初めて確認した。さらに心房構造的リモデリングと関連する組織学的因子として線維化の進行だけでなく, 心筋細胞間隙の拡大, 心筋粗鬆化, 心筋核密度の低下, アミロイド蛋白沈着を認めることを明らかにした。電子顕微鏡による解析により, 拡大した細胞間隙や粗鬆化した心筋細胞の超微細構造を評価したところ, 細胞間隙においては幼若なコラーゲン, 線維芽細胞, 透過性が亢進した毛細血管, 漏出した血漿成分を認め, 粗鬆化した心筋細胞においては様々な程度の筋原線維の消失を認めていた。今後はさらなる組織学的評価や, ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームなどのマルチオミクス解析を行うことで, 心房リモデリングの病態生理を解明し, 心房細動や心房心筋症の新たな治療戦略の創出を目指したい。

利益相反・研究財源

著者 (T.Y) はアボットメディカルジャパンより謝礼を受領している。また著者 (Y.T, T.Y) は, 当時、アボットメディカルジャパン, 日本光電工業株式会社, 日本メドトロニック, 日本ライフライン株式会社, ボストン・サイエンティフィック・ジャパン, 株式会社フィデスワンの支援による佐賀大学医学部先進不整脈治療学講座に所属していた。本研究は, 一般財団法人 藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会および JSPS 科研費 JP21K08056 および AMED JP22ek0210164 (T.Y) による助成により実施された。

引用文献

- 1) Wolf PA, Mitchell JB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9; 158(3): 229-34.
- 2) Pappone C, Rosanio S. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled non-randomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 16; 42(2): 185-97.
- 3) Santhanakrishnan R, Wang N. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016 Feb 2; 133(5): 484-92.
- 4) Alessie M, Ausma J. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002 May; 54(2): 230-46.
- 5) Boldt A, Wetzel U. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying

- mitral valve disease. *Heart*. 2004 Apr; 90(4): 400-5.
- 6) Corradi D, Callegari S. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol*. 2005 Oct; 36(10): 1080-9.
 - 7) Xu J, Cui G. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Jan 27; 109(3): 363-8.
 - 8) Mitrofanova LB, Orshanskaya V. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*. 2016 Dec; 18(suppl 4): iv156-iv162.
 - 9) Verma A, Wazni OM. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18; 45(2): 285-92.
 - 10) Yamaguchi T, Tsuchiya T. Long-term results of pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation: an analysis in regards to substrates and pulmonary vein reconnections. *Europace*. 2014 Apr; 16(4): 511-20.
 - 11) Masuda M, Fujita M. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15; 257: 97-101.
 - 12) Yamaguchi T, Tsuchiya T. Impact of the extent of low-voltage zone on outcomes after voltage-based catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2018 Nov; 72(5): 427-433.
 - 13) Oakes RS, Badger TJ. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7; 119(13): 1758-67.
 - 14) Platonov PG, Mitrofanova LB. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15; 58(21): 2225-32.
 - 15) Marcus JT, DeWaal LK. MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *Int J Card Imaging*. 1999 Oct; 15(5): 411-9.
 - 16) Yamaguchi T, Otsubo T. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy. *J Am Heart Assoc*. 2022 Mar 15; 11(6): e024521.
 - 17) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002 Jan 10; 415(6868): 219-26.
 - 18) Takahashi Y, Yamaguchi T. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2023 Sep 14; 44(35): 3339-3353.
 - 19) de Bakker JM, van Capelle FJ. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993 Sep; 88(3): 915-26.
 - 20) Miller AD, Tyagi SC. Mutation in collagen gene induces cardiomyopathy in transgenic mice. *J Cell Biochem*. 2002; 85(2): 259-67.
 - 21) Ausma J, van der Velden HM. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003 Apr 22; 107(15): 2051-8.
 - 22) Veeraraghavan R, Salama ME. Interstitial volume modulates the conduction velocity-gap junction relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Jan 1; 302(1): H278-86.
 - 23) Corradi D, Callegari S. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol*. 2005 Oct; 36(10): 1080-9.
 - 24) Turillazzi E, Baroldi G. A systematic study of a myocardial lesion: colliquative myocytolysis. *Int J Cardiol*. 2005 Sep 30; 104(2): 152-7.
 - 25) Anversa P, Palackal T. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res*. 1990 Oct; 67(4): 871-85.
 - 26) Olivetti G, Melissari M. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991 Jun; 68(6): 1560-8.
 - 27) Chimenti C, Kajstura J. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res*. 2003 Oct 3; 93(7): 604-13.
 - 28) Barbhuiya CR, Kumar S. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016 Feb; 13(2): 383-90.
 - 29) Mohammed SF, Mirzoyev SA. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014 Apr; 2(2): 113-22.
 - 30) Röcken C, Peters B. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Oct 15; 106(16): 2091-7.
 - 31) Mezache L, Struckman HL. Vascular endothelial growth factor promotes atrial arrhythmias by inducing acute intercalated disk remodeling. *Sci Rep*. 2020 Nov 24; 10(1): 20463.
 - 32) Polontchouk L, Haefliger JA. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep; 38(3): 883-91.
 - 33) Ikeda Y, Inomata T. Morphological changes in mitochondria during mechanical unloading observed on electron microscopy: a case report of a bridge to complete recovery in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2015 Mar-Apr; 24(2): 128-31.
 - 34) Saito T, Asai K. Ultrastructural features of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy with initially decompensated heart failure as a predictor of prognosis. *Eur Heart J*. 2015 Mar 21; 36(12): 724-32.
 - 35) Takemura G, Kanamori H. Ultrastructural aspects of vacuolar degeneration of cardiomyocytes in human endomyocardial biopsies. *Cardiovasc Pathol*. 2017 Sep-Oct; 30: 64-71.