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

Atrial Remodeling Associated with the Continuation of Atrial Fibrillation and Possibility of Reverse Remodeling from the View Point of Structurology

井川 修 新 博次

《Abstract》

心房細動(AF)の持続に伴う構造的リモデリングは、左房を中心とする構造的変化として認識される。肉眼的にみたこの構造的変化の主体は、左房のバルーニングであり、左房後下壁で最も顕著に認められる。とりわけ、その変化は左下肺静脈下部領域に著しく、AFの進展に伴い左房右側後下壁へ波及する。一方、構造的変化の改善(リバースリモデリング)が認められる場合もある。非弁膜症性永続性 AFを有していた剖検症例における左房後下壁、とりわけ左下肺静脈下部領域の肉眼的構造的変化は、同部位のバルーニングと、光を透過させるほどの壁の菲薄化である(translucent area)。その断面の組織像には壁厚の減少とともに、心筋厚の減少、間質の線維化、心筋細胞の萎縮、心筋細胞の断裂(不連続性)、心筋層の単層化などが認められる。注目すべきは、その所見のなかに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である。この萎縮と肥大の混在(モザイクパターン)の割合は症例ごとに異なり、萎縮・肥大の割合がリバースリモデリングを起こす可能性と相関し、肥大した心筋細胞優位の症例、つまり代償反応が豊かな症例はリバースリモデリングの可能性が大きいことが推測された。

I. はじめに

心房細動(AF)の持続は電氣的リモデリングと呼ばれる心房筋の電気生理学的特性変化と、構造的リモデリングと呼ばれる心房の構造的変化を引き起こすことがよく知られている¹⁾。また、AFを停止させ洞調律を維持することで、逆の変化、すなわち、構造的変化の改善(リバースリモデリング)がときに起こることもよく知られている。しかしながら、解剖学的、組織学的にみた構造的リモデリング、リバースリモデリングの実態は詳細に報告されていない。むしろ、永続性 AFで左房および両側上下肺静

脈の構造的変化をきたす例をよく認める。ここでは永続性 AFに至った症例において、構造的変化を顕著に認める左房後下壁に注目し、そこで認められる構造的・組織学的変化よりリバースリモデリングの可能性を検討する。

II. 対 象

永続性 AFが存在し器質的心疾患を有さない剖検心 10例(以下、AF (+)群：平均年齢 73 ± 12 歳 女性 4例)、および永続性 AFが存在せず器質的心疾患を有さない剖検心 10例(以下、AF (-)群：平均年齢 71 ± 10 歳 女性 4例)が対象である。両群間

日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科 (〒 206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1)

Osamu Igawa

● **Key words** : 構造的リモデリング, 構造的リバースリモデリング, 永続性心房細動, translucent area, 左房バルーニング

図 1
左房後下壁領域心内膜面の様相(A)と標本裏面より光を照射した際の同部位様相(B)
A : AF (+)群と AF (-)群の間に肉眼的な差異は認められない。
B : AF (+)群で LIPV 直下後下壁領域に光を透過する所見が認められるも、AF (-)群では認められない。永続性 AF において、LIPV 直下後下壁領域位の著明な壁の菲薄化が確認できる。しかしながら、その所見は僧帽弁前庭部領域に及んでいない。

の性別・年齢に有意差は存在しなかった。

Ⅲ. 方 法

1. 肉眼的観察

永続性 AF 合併剖検心 10 例で左房の形態学的特徴を検討した。検討にあたっては、左房のバルーニングの様相および左房心内膜表面の壁性状を定性的に観察し、壁厚を定量的に検討した。この際、永続性 AF に特異的と考えられる領域に対し標本の裏側(心外膜側)から光を照射することで、他領域の壁厚との差異を定性的に観察した。また、永続性 AF 非合併剖検心 10 例でも同様に観察し、両群間の差異を比較検討した。

2. 組織学的観察

AF (+)群において、永続性 AF に特異的で最も変化が大きいと判断された領域を含む僧帽弁輪に垂

直な面で左房を切断し、その断面の組織学的検討(Masson trichrome 染色)を行った。さらに、画像をスキャナーで読み込み、専用ソフト(Image Pro Plus 5.0, Mediacybernetics 社製, USA)を用いて線維化を定量的に検討した。肉眼的観察と同じく、AF (-)群でも同様に観察し、両群間の差異を比較検討した。

Ⅳ. 結 果

1. 肉眼的観察

永続性 AF の剖検心では従来の臨床報告通り左房のバルーニングが認められたが、その構造変化は左房後下壁に最も強く、非対称性であった。図 1A は両群の左房後下壁を切除し、その心内膜面を観察したものである。AF (+)群の左房壁心内膜側の表面性状は、肉眼的に AF (-)群との間に大きな差異は

図2
別の症例で左房後下壁領域に光を標本裏面より照射した際の心内膜面の様相
AF (+)群で LIPV 下部領域に壁菲薄化が存在するが、前例(図 1B 右)とは異なり壁菲薄化が左側にとどまらず右側、つまり右下肺静脈(right inferior pulmonary vein : RIPV)下部領域に波及している。本例でも同様に、僧帽弁前庭部に肉眼的変化は認められない。

図3
図 1B に示す症例において、右図の白点線に沿って標本を切開した際の断面像
左：肉眼像，後下壁領域の菲薄化を認めるが、僧帽弁前庭部領域には認めない。
中央：組織像。赤実線部分が translucent area に相当する領域であるが、心筋厚の減少を認める。
右：translucent area の拡大組織像。心筋厚の減少と間質の線維化を認める。

認められなかった。しかしながら、標本裏側(心外膜側)より光を照射しその透過光を心内膜側で観察すると、左房後下壁、とりわけ左下肺静脈(left inferior pulmonary vein : LIPV)下部に光を透過する領域(translucent area)を認めた。これは、壁の著明な菲薄化に対応する所見と考えられた(図 1B)。しかしながら、僧帽弁前庭部にこの所見は認められず、壁厚は保たれているものと考えられた。一方、図 2 左のように、AF (-)群で translucent area は左房後下壁、僧帽弁前庭部のいずれにも認められなかった。この所見(LIPV 下部領域の壁菲薄化所見)は、AF (+)群で全例に認められたが、AF (-)群では全例に認められなかったことより、AF の構造的リモデリングに対応する所見と考えられた。

図 2 右は、AF (+)群の 1 例である。図 1B 右と比較すると、LIPV 下部領域の壁菲薄化所見は存在するが、壁菲薄化は左側にとどまらず、右下肺静脈(right inferior pulmonary vein : RIPV)下部にも波及している所見が観察された。これは構造的リモデリングが左側に始まり右側に波及する所見と考えられる。

2. 組織学的検討

図 3 は、図 1B 右の標本の白点線に沿って左房後下壁を切開し、その断面をみたものである。この切開線は translucent area のほぼ中央部を含み、僧帽弁輪に対して垂直である。図 3 左が肉眼像、中央が組織像そして右が translucent area の拡大像である。図 3 中央の赤矢印部分は LIPV 直下部である。

図 4

AF (-)群とAF (+)群における左房後下壁領域および僧帽弁前庭部における心筋厚の比較

LIPV 領域で両群間に有意な差を認めるが、僧帽弁前庭部には認めない。

図 5

図 3 右の拡大組織像

まだらな間質の線維化を認めるほかに、同一領域に萎縮した心筋細胞とその機能を代償しようとして肥大したと考えられる心筋細胞が混在し、いわゆる、「モザイクパターン」を呈している。

肉眼像の translucent area に相当する部位であるが、壁菲薄化のみならず心筋厚の減少、間質の線維化も認められる。図 4 右は、AF (+) 群と AF (-) 群における LIPV 直下後下壁領域および僧帽弁前庭部の心筋厚を測定した結果である。LIPV 直下領域の心筋厚は AF (+) 群で有意な減少が認められるが、僧帽弁前庭部の心筋厚に両群間で有意な差は認められていない。

図 5 は図 3 右の赤四角領域の拡大組織像である。まだらな間質の線維化および直径 10 μm 以下の萎

縮した心筋細胞に混ざって直径 20 μm 以上の肥大した心筋細胞が認められる。これは同一領域に、萎縮した心筋細胞と萎縮した心筋細胞機能を代償しようとしている肥大した心筋細胞が混在する「モザイクパターン」として認識できる。

注目すべきは、僧帽弁前庭部には壁厚の変化や著明な組織学的変化が認められていない点である。

図 6 は、図 2 右の標本の白点線に沿って左房後下壁を切開した際の断面像である。左が肉眼像、中央が組織像そして右が translucent area の拡大像であ

図 6

図 2 右の標本の白点線に沿って左房後下壁を切開した際の断面像

左：肉眼像。壁の菲薄化領域を認める。

中央：断面の組織像。赤四角領域の translucent area の一部である。

右：Translucent area の拡大組織像。著明な間質の線維化を認める。

図 7

図 6 右の赤四角領域の拡大組織像

びまん性の著明な間質線維化と萎縮した心筋細胞を認める。注目すべきはこの例に肥大した細胞がまったく認められないことである。

る。図 6 右は一見、図 4 右と同様な組織所見のようにみえるが、赤四角領域の拡大像の詳細をみると、そこにはびまん性の著明な間質線維化と萎縮した心筋細胞が認められるのみで肥大した心筋細胞は認められない(図 7)。

図 8 は、ほかの症例の剖検心を用いて同様の方法で作製した左房後下壁断面像であるが、その translucent area の拡大組織像に心筋組織の不連続性が認められる。また、通常、心房筋は多層である

が本例の心房筋層は単層化している。図 9 は、AF (+) 群と AF (-) 群における LIPV 直下部および僧帽弁前庭部の線維化の程度を測定したものである。LIPV 直下領域の線維化は、AF (+) 群で有意な増加を認めるが、僧帽弁前庭部では両群間に有意な差を認めない。

図 8
ほかの症例の translucent area にみられる心筋線維の不連続性
Translucent area では心筋構造は単層化し、その連続性もところどころで消失している。

図 9 AF (+) 群と AF (-) 群における LIPV 直下部および僧帽弁前庭部の線維化の定量的評価

線維化は、LIPV 直下領域では AF (+) 群で有意な増加が認められるが、僧帽弁前庭部では両群間に有意な差は認められない。

V. 考 察

AF は持続することにより電氣的・構造的リモデリングをきたすことが知られている。その形態学的変化は一言でいうと、「心房構造のバレーニング」と

とらえることができる。一方、AF を停止させ洞調律を維持することで電氣的・構造的リモデリングをきたした心房構造は、もとの状態に戻ろうとする作用(リバーシリモデリング)をもつことが知られている²⁾。カテーテルアブレーションで AF を停止させ洞調律を維持していると、拡大していた左房が縮小していく例がそれにあたる。しかしながら、洞調律に復したとしてもリバーシリモデリングが得られず、AF の再発をみる例も少なからず存在する。AF 停止・洞調律維持による心房形態の変化は、臨床的な現象としてとらえられているが、その機序は詳細に解明されていない。

VI. おわりに

本研究では、AF の永続化に伴って最も大きな変化を遂げる部位に焦点をあて、同部位での構造的リモデリングの実態と構造的リバーシリモデリングの可能性を組織学的に推測した(表)。組織学的検討を加えると、単なる左房のバレーニングではなく、壁(とりわけ、初期の段階では LIPV 直下の左房後下壁)の菲薄化を伴っていることが確認できた³⁾。また、異常電位の発生には間質の線維化が強調される

表 心房細動時，左房後下壁に認められる構造的変化のまとめ

-
- ① 左房左側後下壁の translucent area
 - ② 壁厚の著明な減少
 - ③ 心筋厚の著明な減少
 - ④ 間質の著明な線維化
 - ⑤ 心房筋の不連続性
 - ⑥ 心房筋層の乱れ
 - ⑦ 心筋細胞の萎縮と肥大の混在(モザイク状心筋構造)
-

が，この線維化組織からは決して活動電位は起こらないため，変性した心房筋細胞からの活動電位がAFを持続する方向に働いているものと考えられた。また，そのような領域に線維化はきわだって存在すると考えた方が，構造的には理解しやすい^{4), 5)}。最も構造変化の大きい領域においてさえ，心筋細胞に萎縮と反応性肥大のモザイクパターンを認めたことは，リバースリモデリングの可能性を示唆する重要な所見と推測された。今後，リバースリモデリングしたと考えられる心臓のさらなる構造解析が必要である。

〔文 献〕

- 1) Allessie M, Ausma J, Schotten U : Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002 ; 54 : 230 ~ 246
- 2) Müller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, Shah D, Burri H : Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation : evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*, 2008 ; 10 : 1073 ~ 1078
- 3) Floria M, Blommaert D, Lacrosse M, Ambarus V, Dormal F, Dabiri Abkenari L, Jamart J, Rezus C, Cozma D, De Roy L : Assessment of left atrial shape and volume in structural remodeling secondary to atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009 ; 25 : 167 ~ 170
- 4) Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF : Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 57 : 831 ~ 838
- 5) Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, McGann CJ, Akoum N, Kholmovski E, Macleod RS, Marrouche NF : Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI : implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 1475 ~ 1481