

心房細動患者における圧受容体反射感受性

三好美帆 近藤秀和* 高橋尚彦

【目的】心房細動の持続は、心臓自律神経の指標と考えられている圧受容体反射感受性(Baroreflex Sensitivity: BRS)を低下させる。さらに、心房細動アブレーションもBRSを修飾する(低下させる)ことが判明している。われわれは発作性心房細動(PAF)患者と持続性心房細動(PeAF)患者のベースラインのBRSを比較検討すると同時に、アブレーションによるBRS修飾効果も検討した。【方法】対象は心房細動アブレーションを受けた67名の心房細動患者(PAF 46名)で、術前後にBRSを測定し、心房細動再発の有無を評価した。【結果】術前のBRSは、PAF患者と比較してPeAF患者で有意に低下していた。全患者で術後にBRSは有意に低下し、特にPAF患者ではBRS低下の程度が大きかった。再発を認めたPAF患者では、アブレーションによるBRS低下の程度が小さかった。【結論】ベースラインのBRSはPeAF患者でより低下していた。心房細動アブレーションはPAF, PeAFにかかわらずBRSを低下させるが、PAF患者においてより強い低下効果を発揮することが示された。

(心電図, 2022; 42: 131-139)

I. はじめに

図1にヒトの自律神経を介した圧受容体反射の概要を示す¹⁾。動脈圧が上昇すると、頸動脈洞や大動脈弓に存在する圧受容体 baroreceptor が感知し、求心性に延髄にその信号を伝える。そして遠心性・反射性に迷走神経 vagal nerve が活性化し、心臓の

自律神経節へその信号を伝達し、洞結節の自動能が低下し心拍数が減少する。この反応の鋭さを定量的に評価したものが圧受容体反射感受性(Baroreflex Sensitivity: BRS)になる。フェニレフリンを用いたBRSの測定は、心臓自律神経活動(特に副交感神経機能)を評価する有用な手段の一つであり²⁾、急性心筋梗塞など様々な心血管疾患患者のリスク評価に用いられている^{3), 4)}。心房細動と心臓自律神経の関連は非常に複雑であり、心房細動が心臓自律神経障害を引き起こし^{5), 6)}、一方で心臓自律神経障害が心房細動の起源に関与しているともいわれている⁷⁾。持続性心房細動(PeAF)患者のBRSは洞調律維持により改善することが報告されており⁸⁾、一方で拡大肺静脈隔離術による心房細動アブレーション

Keywords

- 心房細動
- 圧受容体反射
- 拡大肺静脈隔離
- 高周波カテーテルアブレーション

大分大学医学部附属病院循環器内科・臨床検査診断学講座
(〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地)

*は責任者を示す

Baroreflex Sensitivity with Atrial Fibrillation

Miho Miyoshi, Hidekazu Kondo, Naohiko Takahashi

2021年11月19日 原稿受領 / 2021年12月13日 掲載承認

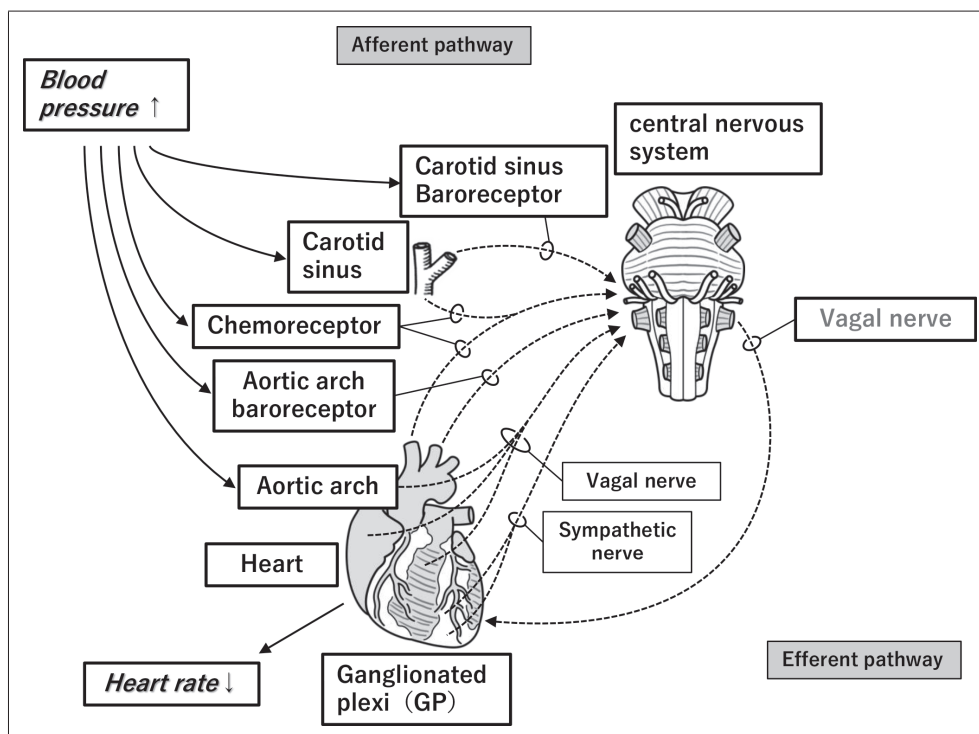


図1 ヒトの自律神経を経由した圧受容体反射

〔文献1より引用改変〕

は発作性心房細動(PAF)患者のBRSを低下させることも報告されている⁹⁾。しかし、後者の場合のBRS低下はアブレーションの有する自律神経修飾効果(HRV修飾効果にも通ずる)を見ている可能性が高い。

一般的に、PeAF患者はPAF患者と比較して、心臓自律神経障害が進行しており、アブレーションによる心臓自律神経修飾効果も低いことが予想される。これまでに、PAF患者とPeAF患者のBRSの差異を検討した報告はなく、また、PAF患者およびPeAF患者に対する心房細動アブレーションによるBRS修飾効果の差異も明らかにされていない。そこでわれわれは、①PeAF患者はPAF患者よりベースラインのBRSが低下している、②心房細動アブレーションによるBRS修飾効果はPeAF患者と比較してPAF患者において強く認められる、と仮説を立て検証を行った。

Ⅱ. 方 法

2015年10月以降に当院で拡大肺静脈隔離による心房細動アブレーションを受けた67名の心房細動患者(PAF群46名、PeAF群21名)を登録し、前向きに観察研究を行った。ベースラインのBRSは、アブレーション2日前の洞調律時に、フェニレフリン法でトノメトリーを用いて測定した。PeAF群においては電氣的除細動後に洞調律下で測定した。術後のBRS測定はアブレーション後2日目に行った。術後1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月後に当院外来を受診してもらい、12誘導心電図とホルター心電図を行い、心房細動再発の有無を評価した。PAF群は最終follow upまで可能だった患者は45名、PeAF群は最終follow upまで可能だった患者は12名であった。さらに、2015年1月以降に当院心臓血管外科で開胸心臓手術を受けた患者で、左心耳切除術を施行された10名の心房細動患者(PAF群5名、

表 各患者群の臨床的背景

	PAF (n = 46)	PeAF (n = 21)	p value
Age (years)	64.9 ± 11.0	66.9 ± 7.9	0.445
Female, n (%)	13(28.3)	1 (4.8)	0.028
CHADS ₂ score	1.02 ± 1.01	1.33 ± 1.35	0.301
HT, n (%)	22(47.8)	12(57.1)	0.539
DM, n (%)	7(15.2)	7(33.3)	0.103
Echocardiographic findings			
LAD (mm)	38.9 ± 5.5	43.6 ± 3.8	< 0.001
Ejection Fraction (%)	66.2 ± 6.9	63.0 ± 8.6	0.116
E/e'	10.2 ± 3.4	10.8 ± 2.9	0.474
Medication			
ACEI or ARB, n (%)	13(28.3)	9(42.9)	0.269
β-blocker, n (%)	15(32.6)	7(33.3)	1.000
Statin, n (%)	19(41.3)	9(42.9)	0.962
Amiodarone, n (%)	0(0)	9(42.9)	< 0.001
CCR (mL/min)	83.4 ± 29.6	81.6 ± 23.9	0.806
BNP (pg/mL)	27.5 ± 36.7	100.0 ± 63.0	< 0.001
HbA1c (%)	5.78 ± 0.45	5.95 ± 0.43	0.166
LDL-C (mg/dL)	109.0 ± 25.5	98.8 ± 29.5	0.154
HDL-C (mg/dL)	53.3 ± 14.5	56.7 ± 20.1	0.438
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 6.2	25.1 ± 2.9	0.331
WBC	5516 ± 1264	5582 ± 1225	0.845
NEUT (%)	56.9 ± 7.7	60.7 ± 8.3	0.074
MONO (%)	5.8 ± 1.4	6.0 ± 1.5	0.460
Hb (g/dL)	13.9 ± 1.5	15.1 ± 1.6	0.003
PLT (× 10 ⁴ /μL)	21.7 ± 5.8	20.6 ± 4.6	0.445

HT : hypertension, DM : diabetes mellitus, LAD : left atrial diameter, ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB : angiotensin II receptor blockers, CCR : creatinine clearance, BNP : brain natriuretic peptide, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, BMI : body mass index, WBC : white blood cell, NEUT : neutrophil, MONO : monocyte, Hb : haemoglobin

〔文献 10 より引用〕

PeAF 群 5 名)の左房心筋を用いて、コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT, 副交感神経系に高発現)蛍光免疫染色を行い、心筋局所における副交感神経機能障害を評価した。

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

AF を有する 67 症例(PAF 46 名, PeAF 21 名)の臨床的背景を表に示す¹⁰⁾。平均年齢は 65.2 ± 10.1 歳, 14 名(21%)が女性であった。PeAF 群で PAF 群に

比べ女性の割合が低く(p = 0.028), 左房径と BNP が大きかった。また PeAF 群では 21 名中 9 名の患者が抗不整脈薬のアミオダロンを内服していた。

2. BRS

PAF 患者および PeAF 患者の BRS 測定時の代表例を図 2 に提示する¹⁰⁾。PAF 患者では、フェニレフリン投与後の収縮期血圧の上昇に対し、心電図上の RR 間隔の延長が高度に認められたのに対し、PeAF 患者では収縮期血圧の上昇に対し RR 間隔の延長は軽度であった。心房細動アブレーション前、ベース

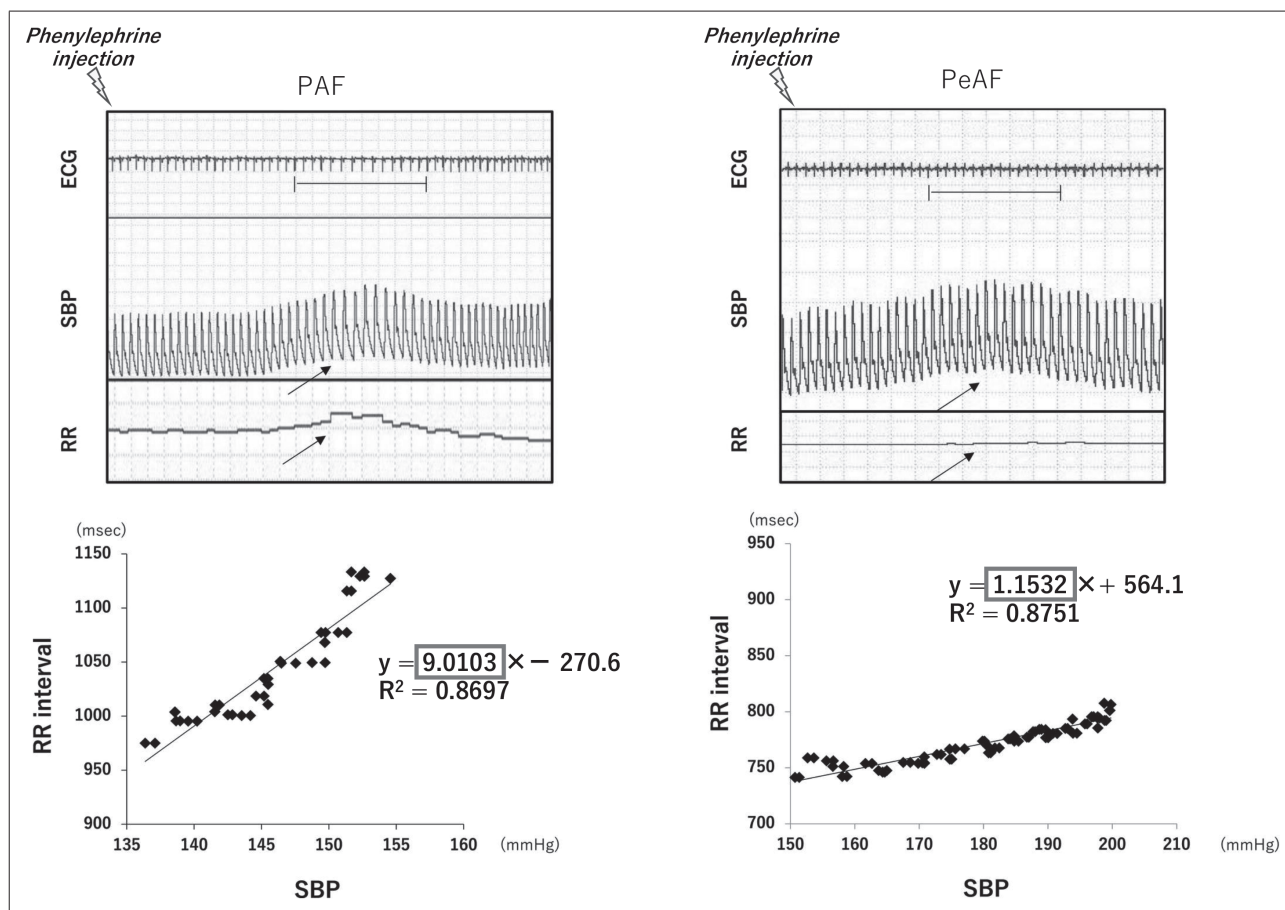


図2 PAF患者およびPeAF患者のBRS測定

PAF患者(左)では、フェニレフリン投与後の収縮期血圧の上昇に対し高度なRR間隔の延長を認めたのに対し、PeAF患者(右)では収縮期血圧の上昇に対するRR間隔の延長は軽度であった。このPAF患者のBRSは9.0103、PeAF患者のBRSは1.1532となる。PAF: paroxysmal atrial fibrillation, PeAF: persistent atrial fibrillation, SBP: systolic blood pressure, BRS: baroreflex sensitivity

[文献10より引用]

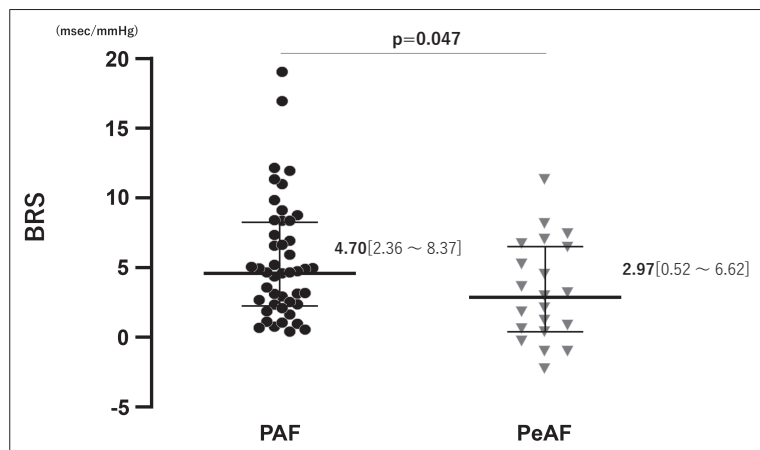


図3
ベースラインのBRS

ベースラインのBRSはPAF患者群に比べPeAF患者群で有意に低下していた(2.97[0.52~6.62] vs 4.70[2.36~8.37] ms/mm, $p = 0.047$). 略語は図2参照.

[文献10より引用]

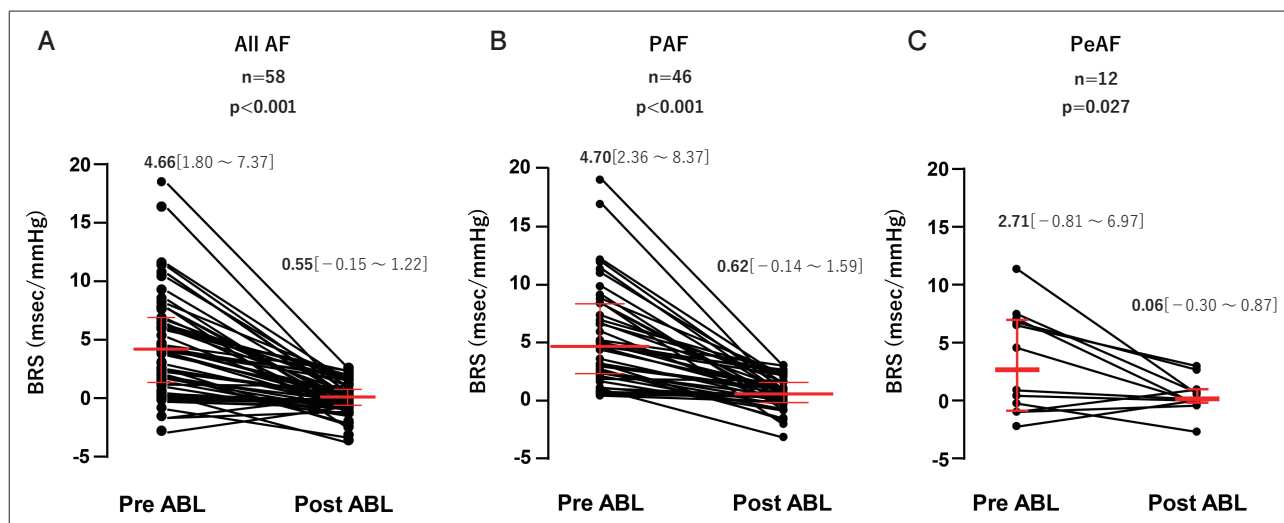


図4 アブレーション前後のBRS比較

BRSは全患者(A)でアブレーション後に有意に低下しており(4.66[1.80~7.37]→0.55[-0.15~1.22], $p < 0.001$), PAF群(B), PeAF群(C)に分けると, PAF群(4.70[2.36~8.37]→0.62[-0.14~1.59], $p < 0.001$), PeAF群(2.71[-0.81~6.97]→0.06[-0.30~0.87], $p = 0.027$), とともに有意に低下していた. ABL: ablation, その他略語は図2参照.

[文献10より引用]

ラインのBRSの比較を図3に示す¹⁰⁾. ベースラインのBRSはPAF患者に比べPeAF患者で有意に低下していた(2.97[0.52~6.62] vs 4.70[2.36~8.37] ms/mm, $p = 0.047$). アブレーション前後のBRS測定は58名の患者に行った. BRSは全患者でアブレーション後に有意に低下しており(4.66[1.80~7.37]→0.55[-0.15~1.22], $p < 0.001$, 図4A), PAF群, PeAF群に分けると, PAF群(4.70[2.36~8.37]→0.62[-0.14~1.59], $p < 0.001$, 図4B), PeAF群(2.71[-0.81~6.97]→0.06[-0.30~0.87], $p = 0.027$, 図4C), とともに有意に低下していた¹⁰⁾. 特にPAF群においては, 46名すべての患者でアブレーション後のBRSの低下を認めた. しかし, PeAF群では12名中9名はBRSが低下したが, 3名は低下しなかった. PAF群, PeAF群間でアブレーションによるBRS修飾効果に差があるか否かをFisher検定で検討したところ, PeAF群に比べPAF群でBRSの修飾効果がより強く認められた($p = 0.0075$). 続いて, アブレーション後1年間のAF再発の有無とアブレーション前後のBRS低下の程度をPAF群, PeAF

群に分けて検討した. PAF群では, 無再発患者の方がアブレーション前後のBRS低下の程度が大きかった(4.21[2.5~8.19] vs 1.97[0.46~2.88], $p = 0.011$). しかしPeAF群では, AF再発の有無はBRS低下の程度と関係を認めなかった(3.82[1.21~6.28] vs -0.07[-1.59~5.66], $p = 0.325$, 図5)¹⁰⁾. これらの結果から, PAF群において, 術後のBRS低下の程度は術後再発の予測に有用と考えられた. アミオダロン内服中の患者はPeAF群においてのみであったが, アミオダロン使用群(9名), 非使用群(12名)に分け, BRSに対するアミオダロンの影響を検討したところ, アミオダロン使用群の方がBRSが高い傾向が認められた(5.25[1.51~7.25] vs 1.53[-0.81~-3.55], $p = 0.082$, 図6)¹⁰⁾.

3. 組織学的検討

左心耳切片のコリンアセチルトランスフェラーゼの蛍光免疫染色の結果を図7に示す¹⁰⁾. コリンアセチルトランスフェラーゼは副交感神経機能の指標とされているが, PeAF患者の方が発現量が有意に少なく, 心筋局所の副交感神経機能が低下しているこ

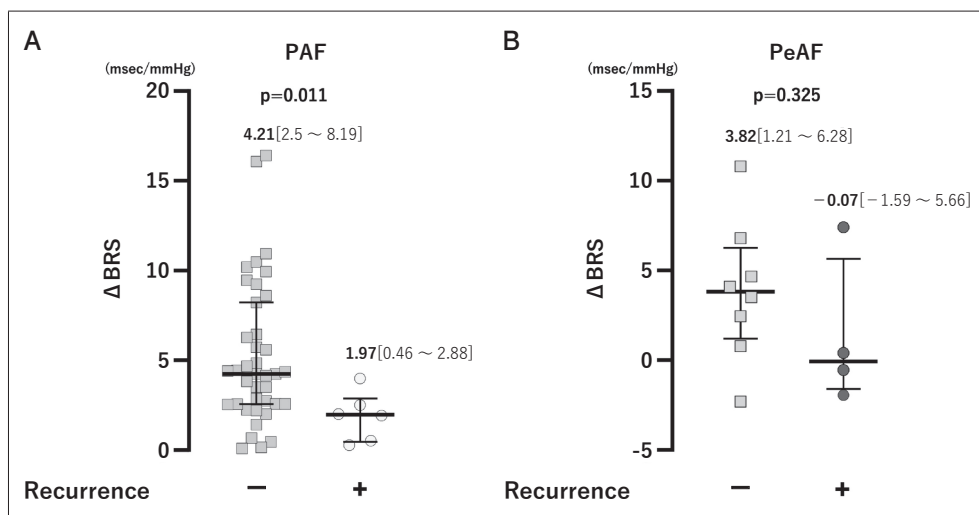


図5 PAF群, PeAF群における, アブレーション後再発の有無によるBRS低下の程度

PAF群では, 無再発患者の方がアブレーション前後のBRS低下の程度が大きかった(4.21[2.5~8.19] vs 1.97[0.46~2.88], $p = 0.011$). PeAF群では, BRS低下の程度はAF再発の有無と関係性を認めなかった(3.82[1.21~6.28] vs -0.07[-1.59~5.66], $p = 0.325$). 略語は図2参照.

[文献10より引用]

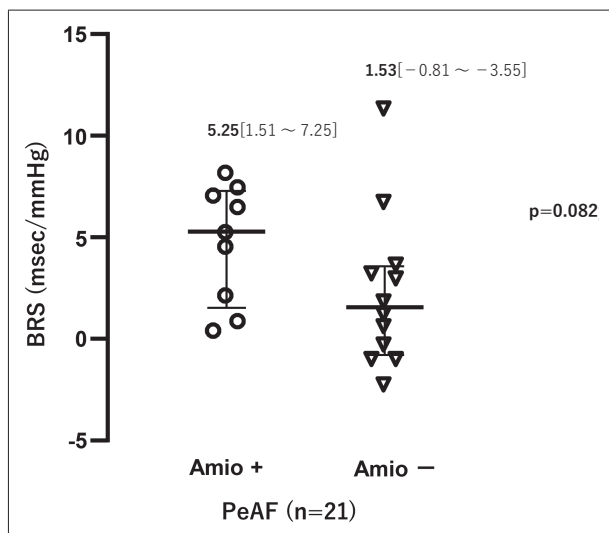


図6 PeAF患者群でのアミオダロンとBRS

アミオダロン使用群の方がBRSが高い傾向が認められた(5.25[1.51~7.25] vs 1.53[-0.81~-3.55], $p = 0.082$).

Amio: amiodarone, その他略語は図2参照.

[文献10より引用]

とが組織学的にも示された.

IV. 考 察

以下に今回の研究結果をまとめる.

- ①ベースラインのBRSはPAF群と比較し, PeAF群で有意に低下していた.
- ②AFのタイプにかかわらず, アブレーション後にBRSは有意に低下した.
- ③アブレーションによるBRS修飾効果は, PeAF群に比べPAF群でより強く認められた.
- ④PAF患者群では, 無再発患者の方がアブレーション前後のBRS低下の程度が大きかった.
- ⑤アミオダロンはBRSに有意な影響は与えなかったが, BRSが改善する傾向が見られた.

心房細動の持続は炎症と線維化により心房リモデリングを進行させることが一般的に知られている^{11)~14)}が, FMDやEnd-PATを用いた心房細動と血管内皮機能について調べた研究では, 心房細動の持続は血管内皮機能障害も進行させることが報告さ

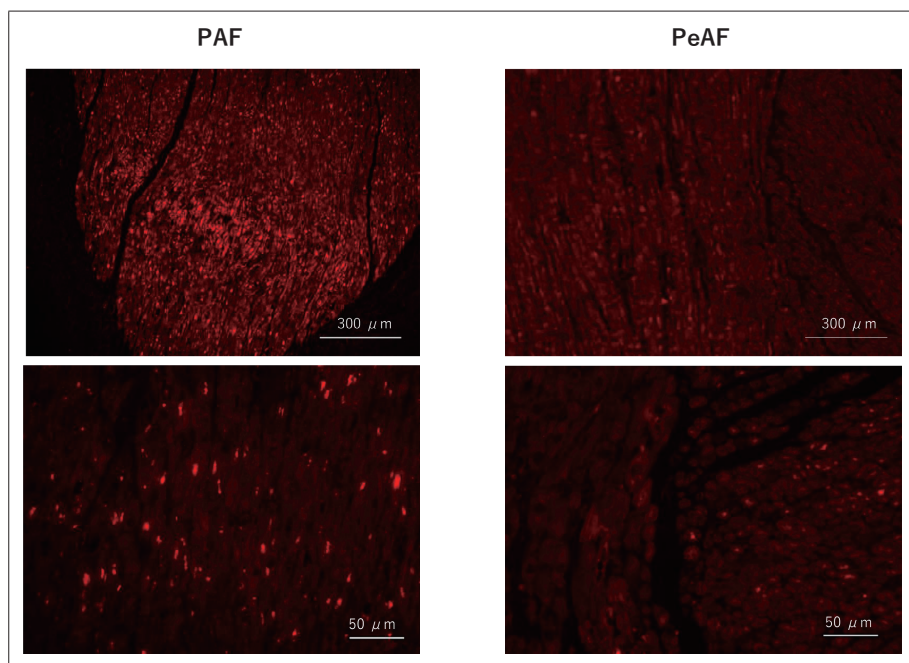


図 7

蛍光免疫染色画像

PeAF 患者(右)の方がコリンアセチルトランスフェラーゼの発現が低下していた。略語は図 2 参照。

〔文献 10 より引用〕

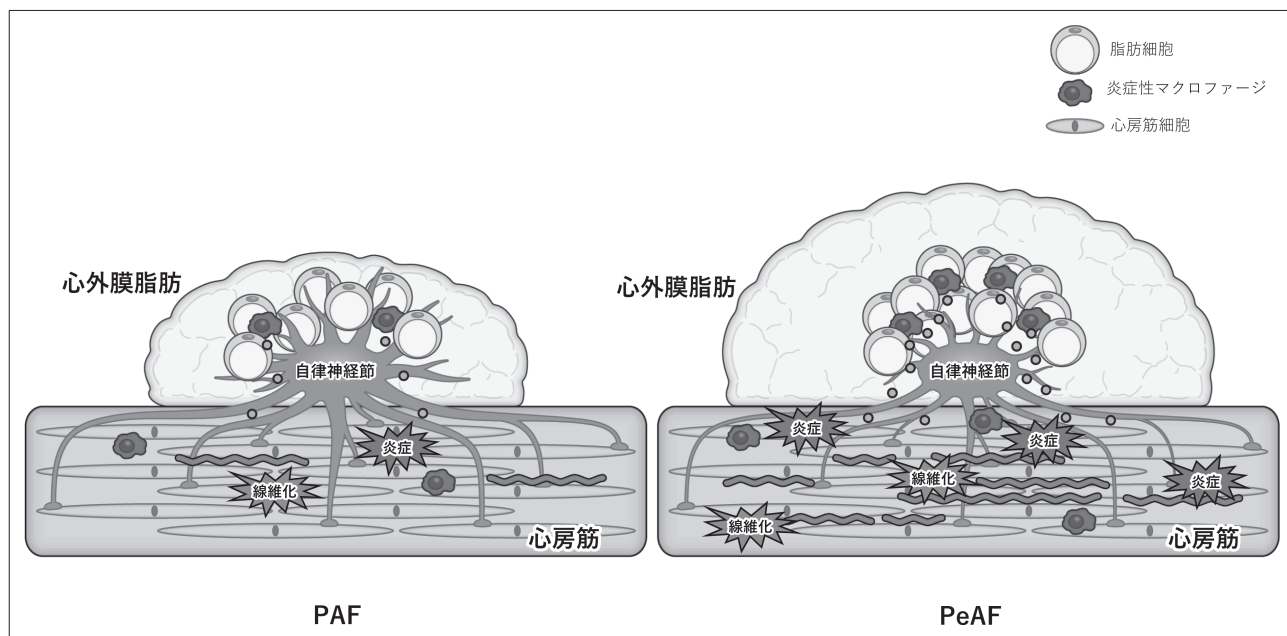


図 8 心房細動と心外膜脂肪，自律神経節

発作性心房細動患者と比較し，持続性心房細動患者では心外膜脂肪の量が増加し，質も悪化している可能性がある。質・量ともに悪化した心外膜脂肪は心筋に障害を与えると同時に，自律神経節細胞にも障害を与える可能性があり，それにより BRS が低下しているかもしれない。略語は図 2 参照。

れている^{15), 16)}。発作性が持続性心房細動へ進行すると血管機能障害も同時に進行する，すなわち頸動

脈洞や大動脈弓の血管機能も同様に障害が進み，同部に存在する圧受容体が減少，もしくは圧受容体感

受性が低下するために持続性心房細動患者でよりBRSが低下していたと考えられる。また近年、心房細動と心外膜脂肪の関連を研究した報告が相次いでいる。持続性心房細動になるほど心外膜脂肪の量が増加し、質も悪化することが報告されており^{17), 18)}、それが心筋に障害を与えると同時に、心外膜脂肪に存在する自律神経節細胞にも障害を与えるため、BRSが低下することも機序として考えられる(図8)。本研究では、アミオダロン内服中の患者でBRSが高い傾向が見られた。アミオダロンは β 遮断作用を有し、心臓自律神経機能を改善させる可能性があることが報告されており¹⁹⁾、われわれの研究結果と矛盾しない。

V. 結 語

ベースラインのBRSはPAF患者と比較して、PeAF患者においてより低下していた。心房細動アブレーションは、発作性・持続性にかかわらずBRSを修飾するが、発作性心房細動患者においてより強い効果を発揮することが示された。心房細動アブレーションの前後にBRSを評価することで、治療効果や術後再発の予測に活用が期待される。

付記

本稿は第67回日本不整脈心電学会学術奨励賞最優秀賞を受賞した論文をもとに、総説としてまとめたものである。なお、図表(表、図2~7)については、受賞論文より引用させていただいた。

受賞論文

Miyoshi M, Kondo H, Ishii Y, Shinohara T, Yonezu K, Harada T, Sato H, Yano Y, Yoshimura S, Abe I, Shuto T, Akioka H, Teshima Y, Wada T, Yufu K, Nakagawa M, Anai H, Miyamoto S, Takahashi N : Baroreflex Sensitivity in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc, 2020 ; 9 : e018019. doi : 10.1161/JAHA.120.018019.

〔文 献〕

- 1) Smith ML, Carlson MD, Thamas MD, et al. : Reflex control of the heart and circulation : implications for cardiovascular electrophysiology. J Cardiovasc Electrophysiol, 1991 ; 2 : 441-449
- 2) La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G : Baroreflex sensitivity : measurement and clinical implications. Ann Non-invasive Electrocardiol, 2008 ; 13 : 191-207
- 3) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. : Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet, 1998 ; 351 : 478-484
- 4) Okada N, Takahashi N, Yufu K, et al. : Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. Circ J, 2010 ; 74 : 1379-1383
- 5) Lok NS, Lau CP : Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol, 1998 ; 21 : 386-395
- 6) Wasmund SL, Li JM, Page RL, et al. : Effect of atrial fibrillation and an irregular ventricular response on sympathetic nerve activity in human subjects. Circulation, 2003 ; 107 : 2011-2015
- 7) Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, et al. : Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation : Results From 20 Years Follow-Up. J Am Coll Cardiol, 2017 ; 69 : 291-299
- 8) Field ME, Wasmund SL, Page RL, et al. : Restoring Sinus Rhythm Improves Baroreflex Function in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc, 2016 ; 5. pii : e002997
- 9) Kondo H, Shinohara T, Fukui A, et al. : Possible Role of Baroreflex Sensitivity in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol, 2019 ; 5 : 523-525
- 10) Miyoshi M, Kondo H, Ishii Y, et al. : Baroreflex Sensitivity in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc, 2020 ; 9 : e018019. doi : 10.1161/JAHA.120.018019.
- 11) Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. : Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation : Mechanisms and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol, 2015 ; 66 : 943-959
- 12) Sohns C, Marrouche NF : Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. Eur Heart J, 2020 ; 41 : 1123-1131
- 13) Kondo H, Abe I, Gotoh K, et al. : Interleukin 10 Treatment Ameliorates High-Fat Diet-Induced

- Inflammatory Atrial Remodeling and Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018 ; 11 : e006040.
- 14) Kondo H, Takahashi N, Gotoh K, et al. : Splenectomy exacerbates atrial inflammatory fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats : Possible role of spleen-derived interleukin-10. *Heart Rhythm*, 2016 ; 13 : 241-250
 - 15) Yoshino S, Yoshikawa A, Hamasaki S, et al. : Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm. *Int J Cardiol*, 2013 ; 168 : 1280-1285
 - 16) Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. : Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation : relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. *Thromb Res*, 2008 ; 122 : 85-90
 - 17) Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. : Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 1717-1727
 - 18) Kira S, Abe I, Ishii Y, et al. : Role of angiotensin-like protein 2 in atrial fibrosis induced by human epicardial adipose tissue : Analysis using an organo-culture system. *Heart Rhythm*, 2020 ; 17 : 1591-1601
 - 19) Tachikawa H, Kodama M, Watanabe K, et al. : Amiodarone improves cardiac sympathetic nerve function to hold norepinephrine in the heart, prevents left ventricular remodelling, and improves cardiac function in rat dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2005 ; 111 : 894-899

Baroreflex Sensitivity with Atrial Fibrillation

Miho Miyoshi, Hidekazu Kondo, Naohiko Takahashi

Department of Cardiology and Clinical Examination, Oita University Faculty of Medicine

【Background】 It has been reported that atrial fibrillation (AF) may contribute to impairment of baroreflex sensitivity (BRS). However, the difference of BRS between patients with persistent AF (PeAF) and those with paroxysmal AF (PAF) is unknown. We tested the hypothesis that patients with PeAF have a more impaired BRS compared with those with PAF. **【Methods and Results】** From October 2015 onwards, a total of 67 patients (14 women [20.9%] ; mean age 65.2 ± 10.1 years) with PAF ($n = 46$, 68.7%) and PeAF ($n = 21$, 31.3%), who underwent catheter ablation, were prospectively enrolled. The baseline BRS was evaluated during sinus rhythm. Baseline BRS in patients with PeAF was significantly lower than those with PAF ($2.97[0.52-6.62]$ ms/mmHg versus $4.70[2.36-8.37]$ ms/mmHg, $P = 0.047$). BRS was significantly depressed after catheter ablation in all patients ($4.66 [1.80-7.37]$ ms/mmHg versus $0.55[-0.15 \text{ to } 1.22]$ ms/mmHg, $P < 0.001$). However, the depression of BRS because of catheter ablation appeared more attenuated in patients with PeAF compared with those with PAF. The difference of BRS before and after ablation in patients without recurrence was significantly greater than those in patients with recurrence in PAF group. **【Conclusions】** Our findings demonstrated that baseline BRS was more depressed in patients with PeAF compared with PAF. Catheter ablation depressed BRS irrespective of the type of AF, with a greater effect in patients with PAF than PeAF.

Keywords : Atrial fibrillation, Baroreflex sensitivity, Pulmonary vein antrum isolation, Radiofrequency catheter ablation