

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08099

研究課題名（和文）心房細動における心腎連関の機序解明

研究課題名（英文）Mechanism of cardio-renal interaction in atrial fibrillation

研究代表者

加藤 武史（Kato, Takeshi）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：90456418

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：心房細動は社会の高齢化に伴って増加している不整脈である。これは、動悸などの症状を引き起こすのみならず、腎機能を悪化させることが知られているが、その機序は不明である。我々は心房細動患者をカテーテル治療した後の腎機能を追跡したところ、年齢が低いこと、左心房の大きさが小さいことが腎機能改善の予測因子であった。これは、心房細動が心房の収縮を障害して腎血流量を低下させて腎障害を引き起こしており、カテーテル治療はそれを改善することを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は社会の高齢化に伴って増加している不整脈で、脳梗塞や心不全の原因となる。心房細動が存在すると腎機能が悪化するが、腎機能の悪化に伴って予後が不良になることが知られている。また、心房細動患者には抗凝固療法が必要になることが多いが、腎機能が悪いと出血などの合併症の発生率が高くなる。我々は、本研究で心房細動に対して早期にカテーテルアブレーションを行うことで腎機能悪化を予防できることを示した。現代社会で求められている、健康寿命の増進や医療資源・財源の有効活用に資するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The population of atrial fibrillation is growing with aging of Japanese society. Atrial fibrillation causes renal dysfunction, however, the underlying mechanism was unknown. We have demonstrated that catheter ablation for atrial fibrillation improves renal function. The independent predictors of the improvement were young age and small left atrium. These results suggest that decreased renal blood flow caused by impaired atrial contraction would be the major cause of atrial fibrillation-induced renal dysfunction.

研究分野：不整脈

キーワード：心房細動 慢性腎臓病 カテーテルアブレーション

1. 研究開始当初の背景

心房細動は臨床で遭遇する最も頻度の高い持続性不整脈であり、高齢化社会の到来とともに、その患者数は2025年には100万人を超えることが予測されている。心房細動の原因は弁膜症や心筋症などの器質的心疾患のみならず、肥満・高血圧・睡眠時無呼吸症候群・代謝性疾患など多岐にわたる。一方、心房細動自体は塞栓症の原因となることはもちろん、認知症、慢性腎臓病（CKD）などを惹起することも近年報告され始めている。つまり、心房細動は全身性疾患であるという認識が広まりつつある。申請者らは、全身性疾患としての心房細動に注目して研究を行っている。これまでに糖尿病や睡眠時無呼吸症候群が心房細動を引き起こす機序を解明し、2016年には心房細動において心肝連関が存在することを初めて報告した。

日本のCKD患者は1330万人と推定されており、新たな国民病として認識されつつある。久山町研究においてCKDは心血管疾患のリスクとされ、男性では冠動脈疾患のハザード比が2.26、女性では脳梗塞のハザード比が1.91であった。さらに、心機能低下症例では、腎血流の減少、静脈系のうっ血などの血行動態的な関与とレニン・アンジオテンシン系や交感神経の賦活化を介して腎機能が低下することが知られている。これら2臓器の機能障害が互いに結びつく現象は「心腎連関」として注目されている。

心房細動も、近年CKDとの関連が報告されている。CKDは心房細動の新規発症に対して2.18倍のリスクとされ（*J Hypertens* 2010;28:1738）、実際にCKD患者では心房細動の罹患率が高い（*Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:26）。そして、CKDを合併した心房細動患者の予後は不良である。一方で興味深いことに、CKD患者において心房細動をカテーテルアブレーションで治療することにより、腎機能が改善するとの報告が複数存在する（*Circulation* 2011;124:2380）。このことは、CKDが心房細動の原因であるだけでなく、心房細動もCKDの進展に関与することを意味する。これらの知見は、心房細動における「心腎連関」の存在を強く示唆するが、そのメカニズムに関する報告は乏しいのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心房細動がCKDを進展させる機序を明らかにすることである。この目的を達成するために、カテーテルアブレーション治療前後の心房細動患者における臨床的なパラメータを検討する。

3 . 研究の方法

カテーテルアブレーションを施行する心房細動患者を対象に、腎機能、腎血流量、腎尿細管/間質障害（虚血・酸化ストレス・線維化）マーカー、炎症マーカー、凝固・線溶マーカー、心機能などについて、心房細動時と洞調律時（治療の前後）で比較検討を行った。

4 . 研究成果

心房細動患者 159 症例（発作性心房細動 112 例、持続性心房細動 47 例）が本研究に登録された。平均年齢は 65 ± 11 歳で、74%が男性であった。7.9 \pm 3.2 年のフォローアップ期間に、105 例（66%）で心房細動の再発を認めなかった。ベースラインの eGFR と左心房容積インデックス(LAVI) は、非再発群と再発群で有意差を認めなかった(71.0 ± 17.4 vs 75.1 ± 22.8 mL/min/1.73m²; $p=0.24$, 35.7 ± 12.5 vs 37.9 ± 15.0 ml/m²; $p=0.34$)。カテーテルアブレーション前後の推算糸球体濾過量(eGFR)の差(ΔeGFR)は非再発群では再発群に比べて有意に高値であった($+1.5 \pm 1.0$ versus -4.3 ± 1.4 mL/min/1.73²; $p=0.001$)。非再発群においてベースラインの LAVI は ΔeGFR と有意に相関していたが、再発群ではこの傾向は観察されなかった。非再発群を対象とした多変量解析では、アブレーション後の eGFR 改善予測因子として、ベースラインの LAVI ($=-0.35$, $p<0.001$)、ベースラインの年齢 ($=-0.31$, $p<0.001$) とベースラインの eGFR ($=-0.59$, $p<0.001$) が同定された。LAVI < 34 ml/m²、年齢 < 70 歳かつ eGFR < 90 mL/min/1.73m² の患者における平均 ΔeGFR は $+6.3 \pm 1.9$ mL/min/1.73m² であった。

以上の通り、心房細動アブレーション後の eGFR の改善度の独立予測因子として、拡大していない左心房が同定された。このことは、心房のリモデリングが少ないほど心房細動に対するカテーテルアブレーション後に腎機能が改善することを示しており、心房収縮の回復に伴う心拍出量の増加が腎機能を改善させていることを示唆する。以上の結果より、心房細動が誘発する腎機能障害の原因としては、心房の収縮障害に伴う心拍出量の低下が引き起こす腎血流量の減少と考えられた。心房細動患者はより早期にカテーテルアブレーションを行って洞調律を維持することにより、腎機能の悪化を防ぎ、生命予後改善につながる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 加藤武史	4. 巻 32
2. 論文標題 CKDと心房細動の深い関係	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床医のための循環器診療	6. 最初と最後の頁 25-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 加藤武史
2. 発表標題 糖尿病と心房細動の深い関係
3. 学会等名 日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Usuda K, Kato T, et al.
2. 発表標題 Left atrial volume index predicts improvement in renal function after catheter ablation of atrial fibrillation
3. 学会等名 European Society of Cardiology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Usuda K, Kato T, et al.
2. 発表標題 Age and left atrial dimension predicts renal function improvement after catheter ablation for atrial fibrillation
3. 学会等名 日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato T
2. 発表標題 Benefits of Ablating Atrial Fibrillation in Heart Failure
3. 学会等名 Chinese Society of Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加藤 武史、松尾 征一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 392
3. 書名 不整脈診療ロジック×プラクティス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------