

令和 6 年 9 月 9 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07918

研究課題名(和文)心房細動患者の認知症予防に関する研究-脳血管障害・血管内皮機能障害との関連-

研究課題名(英文) Research on dementia prevention in patients with atrial fibrillation
-Relationship to cerebrovascular disease and vascular endothelial dysfunction-

研究代表者

市来 仁志 (ICHIKI, HITOSHI)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：10625239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動アブレーションを予定された症例に対して、左房機能の指標(経胸壁/経食道心エコーによる左房内血栓の有無および左房容積・左心耳血流速度)、血管内皮機能の指標(上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)および心臓足首血管指数(CAVI))の評価・解析は終了し、論文もアクセプトされている。カテーテルアブレーション施行翌日の頭部MRIによる新鮮(無症候性)微小脳梗塞の有無および陈旧性微小脳梗塞の有無と認知機能(MMSE)との関連性やアブレーション前後での左房採血による血栓関連マーカー、内皮機能関連マーカー、炎症マーカーと脳血管合併症や認知機能低下との関連性についても解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症患者に関して、心房細動自体と認知機能低下との関連、心房細動患者に対する抗凝固療法による認知機能低下進行抑制、心房細動アブレーションによる認知機能改善が報告されているが、その具体的機序についてはまだ解明されていない。本研究は、高齢者心房細動症例における無症候性微小脳梗塞等の脳血管障害と認知機能低下との関連性、心房細動発症や脳血管障害の要因となり得る心房内皮機能障害と認知機能低下との関連性の証明を目的としている。

本研究で、これらの関連性が証明されれば、血管内皮機能改善効果が報告されている薬剤の早期からの投与による認知症発症予防・進行抑制が期待され、医療費削減につながることも期待される。

研究成果の概要(英文)：For cases scheduled for atrial fibrillation ablation, evaluation and analysis of indices of left atrial function (the presence or absence of left atrial thrombus, and left atrial volume/left atrial appendage blood flow velocity by transthoracic/transesophageal echocardiography) and indices of vascular endothelial function (brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and cardio-ankle vascular index (CAVI)) has been completed and the paper has been accepted for publication.

We are also analyzing the relationship between the presence or absence of fresh (asymptomatic) and old cerebral microinfarctions detected by head MRI the day after catheter ablation and cognitive function (MMSE), as well as the relationship between thrombus-related markers, endothelial function-related markers, and inflammatory markers detected by left atrial blood sampling before and after ablation and cerebrovascular complications and cognitive decline.

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 認知症 心房機能 血管内皮機能 微小脳梗塞 抗凝固薬

1. 研究開始当初の背景

認知症は年齢が高くなるほど有病率が高くなり、高齢化社会を迎えた現在、認知症患者数が増加し、介護の面から、増大し続ける医療費の面から最も重要な問題となっている。現在、65歳以上の14.4%が認知症と推定され、患者数は400万人以上と考えられており、2030年には600万人以上になると推測されている。一方、高齢者においては、心房細動は最も良くみられる不整脈の一つであり、加齢とともに心房細動の有病率が増加することが示されている(Inoue H, et al. *Int J Cardiol*, 2009)。心房細動による心原性脳塞栓症は、他の病型の脳梗塞と比較して重症であり、重大な後遺症を残すことで不良な転帰と関連しており、増大し続けている医療費の一因となっている。

そのような中で、心房細動の存在自体が認知機能低下と関連し得ること(Liao JN, et al. *Int J Cardiol* 2015, Aldrugh S, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017)、心房細動患者に対する抗凝固療法が認知機能低下の進行を抑制すること(Friberg L, et al. *Eur Heart J* 2018)、さらに心房細動をカテーテルアブレーションによって消失させることで認知機能低下進行が抑制されること(Bunch TJ, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011)、心房細動アブレーションによりその後の脳梗塞が減少すること(Friberg L, et al. *Eur Heart J* 2016)が報告され、注目されている。

しかし、心房細動が認知機能低下と関連する具体的な機序や、心房細動に対するアブレーションが認知機能低下進行を抑制する機序については、まだ解明されていない。

2. 研究の目的

我々は、

1. 心房細動患者における認知機能低下に関しては、血管(心房)内皮機能障害および(無症候性)微小脳梗塞も含めた脳血管合併症が関係している。
 2. 心房細動患者における血栓関連マーカー、内皮機能障害関連マーカー、炎症マーカーが、認知機能低下と関連をもっている。
- という2つの仮説を立てて、この仮説を立証することを本研究の目的とした。

(・血栓関連マーカー:高感度 D-ダイマー、可溶性フィブリン、トロンピンアンチトロンピン複合体(TAT)、プロトロンビンフラグメント1+2(F1+2)

・内皮機能障害関連マーカー:組織因子経路阻害因子(TFPI: tissue factor pathway inhibitor)、プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1(PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1)、フォンビルブランド因子(vWF: von Willebrand factor)、可溶性E-セレクトリン(sE-selectin)、血管細胞接着因子-1(VCAM-1: vascular cell adhesion molecule -1)

・炎症マーカー:高感度C反応性蛋白(hs-CRP: high sensitive C-reactive protein)、ペントラキシン3(PX3: pentraxin3))

3. 研究の方法

本研究にて、

1. 高齢心房細動症例における無症候性微小脳梗塞の存在と認知機能低下との関連性の検討
2. 心房細動症例の微小脳梗塞と血管(心房)内皮機能低下との関連性の検討
3. 血管(心房)内皮機能障害のある心房細動症例では、内皮機能障害がない症例と比較して認知機能が低下しているかの検討
4. 心房細動アブレーション周術期の無症候性微小脳梗塞発症とアブレーション前

から存在する血管(心房)内皮機能障害やアブレーションに伴う内皮機能障害との関連性の検討

5. 3種類の抗凝固薬(ビタミンK拮抗薬・直接トロンピン阻害薬・第Xa因子阻害薬)間の高齢者心房細動症例における認知機能低下進行予防効果の比較検討を行なうことで2つの仮説の証明をすることとした。

研究方法としては、以下の手順で行うこととした。

1. 対象は、心房細動に対するカテーテルアブレーションを施行する65歳以上の100症例とする。
2. 心房細動アブレーション前(入院時)・アブレーション6ヵ月後・アブレーション1年後に、認知機能の評価として、Clinical Dementia Rating(CDR)およびMini-Mental State Examination(MMSE)による評価を行なう。
3. 左房機能の指標として、アブレーション前に経胸壁/経食道心エコーにて左房内血栓の有無の評価および左房容積・左心耳血流速度の測定を行なう。また、血管内皮機能の指標として、上腕足首間脈波伝播速度(baPWV: Brachial-ankle Pulse Wave Velocity)および心臓足首血管指数(CAVI: Cardio-ankle Vascular Index)の測定を行なう。
4. 内服中の抗凝固薬の種類(ビタミンK拮抗薬・直接トロンピン阻害薬・Xa因子阻害薬)ごとのアブレーション周術期の脳血管合併症、その後の認知機能低下進行の評価を行う。
5. カテーテルアブレーション施行翌日に、禁忌例を除く全例で頭部MRIを施行し、アブレーション合併症としての新鮮(無症候性)微小脳梗塞の有無および陳旧性微小脳梗塞の有無を評価する。また、これらの脳血管障害とその後の認知機能低下進行との関連性の評価を行なう。
6. カテーテルアブレーション時に、アブレーション前後で左房からの採血も行い、血栓関連マーカー、内皮機能関連マーカー、炎症マーカーと脳血管合併症や認知機能低下との関連性を評価する。
7. 心房細動がアブレーション後に消失した例とアブレーション後も残存している症例で認知機能低下の進行の有無を評価する。

以上の結果および3種類の抗凝固薬間の比較結果から、高齢心房細動症例での最適な抗凝固療法に関する知見を得ることが期待できる。また、血管内皮機能を改善させる薬剤(レニン・アンジオテンシン系阻害薬、スタチン、チアゾリン誘導体等)の早期からの投与により、認知症予防が可能となることも期待される。本研究で得られた知見により、心房細動に合併する認知症患者数の減少、さらには増大し続ける認知症対策関連の医療費削減につながることを予想される。

4. 研究成果

心房細動が存在することで、脳梗塞のリスクが約5倍になることが報告されており、その脳梗塞リスクスコアとして日常診療で広く使われているのが、CHADS2スコアである。これは、心不全(congestive heart failure)、高血圧(Hypertension)、年齢75歳以上(Age)、糖尿病(Diabetes mellitus)、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往(Stroke/TIA)の頭文字をとったスコアで、脳卒中既往のみ2点、その他を1点として換算し、最低0点、最大6点となる。CHADS2スコア:1点で中等度リスクとされ、1点以上の場合に抗凝固薬の適応となる。

また、経食道心エコー図検査で測定される左心耳内血流速度は、CHADS2 スコアが高値になるほど低下すること、20cm/s 以下では脳梗塞リスクが高くなることが報告されている。

我々の研究でも、160 名の持続性心房細動患者の解析において、左心耳内血流速度は、年齢や CHADS2 スコア、心房細動持続期間、左房容積と逆相関することが示された($r=-0.21(p<0.05)$ 、 $r=-0.21(P<0.05)$ 、 $r=-0.21(P<0.05)$ 、 $r=-0.34(P<0.05)$)。CHADS2 スコアの構成因子の中で、糖尿病の有無においてのみ左心耳内血流速度に有意差($29.5 \pm 14.2\text{cm/s}$ vs $37.8 \pm 18.0\text{cm/s}$, $P<0.05$)を認め、左心耳内血流速度低下には心房内皮機能障害が関与していることが推測された(図 1)。

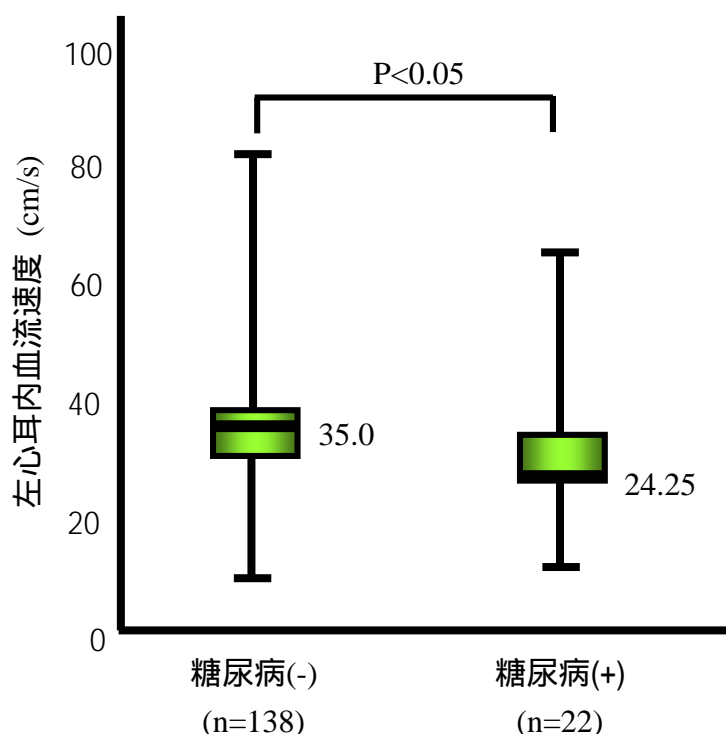


図 1 糖尿病合併の有無による左心耳内血流速度の比較

このことから、心房細動患者における心房内皮機能障害が、脳梗塞に密接に関連し、さらには血管性認知症も含めた認知機能低下にも関連するという仮説を立て、心房細動アブレーション時の左心房からの採血も含め、血栓関連マーカー・内皮機能関連マーカー・炎症マーカーと心房細動患者の脳梗塞リスク、認知機能との関連を評価することを目的とした。

認知機能の評価として、全例でアブレーション前に Mini-Mental State Examination(MMSE) を施行した。また、MRI 施行禁忌項目のない全症例で、アブレーション翌日に頭部 MRI を施行し、急性期のもの陳旧性のものも含めて無症候性微小脳梗塞の有無を評価した。

その結果、MMSE が 30 点満点である患者(10 名)、MMSE が 30 点満点でない患者(最低点:24 点)(10 名)に分けて解析すると、年齢や CHADS2 スコア、左房容積、高感度 C-reactive protein(CRP)に関して、両群で有意差を認めなかった。また、アブレーション翌日の頭部 MRI による無症候性微小脳梗塞の頻度も両群で

有意差を認めなかった。左心耳内血流速度に関しては、 $64.1 \pm 13.2 \text{ cm/s}$ vs $49.6 \pm 20.2 \text{ cm/s}$ ($P=0.07$) という結果であり、認知機能低下患者で左心耳血流速度が低下している傾向にあった(図 2)。

	MMSE:30点 (n=10)	MMSE<30点 (n=10)	P
Age	71±3	72±5	0.49
持続性心房細動	3 (30%)	3 (30%)	1.00
CHADS2 score	1.0±0.7	1.0±1.2	0.57
左房容積 (ml)	49.5±13.1	52.9±20.0	0.94
左心耳内血流速度 (cm/s)	64.1±13.2	49.6±20.2	0.07
C-reactive protein (mg/dl)	0.11±0.08	0.18±0.15	0.32

図 2 認知機能(MMSE スコア)別の比較

また、心房細動患者において左房内および末梢血の炎症マーカーを評価し、左房内炎症マーカーと関連する因子を検索する研究も行った。心房細動に対してカテーテルアブレーションを施行した患者を対象に、アブレーション前後で末梢静脈採血と左房からの採血を行い、炎症マーカーである Pentraxin3 (PTX3) と C-reactive protein (CRP) を測定した。炎症マーカーが左房のアブレーションに伴う炎症反応を反映するかどうかを確認するため、アブレーション前後の炎症マーカーを比較検討した。炎症マーカーが左房局所の炎症を反映しているかを検討するため、アブレーション前の末梢静脈採血と左房採血を比較検討した。また、左房での炎症と他の因子との関連を見るため、炎症マーカーと関連する他因子を検索した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

1. 左房血 PTX3 ではアブレーション前と比較してアブレーション後に有意な増加 ($p<0.001$) を認めたが、左房血 CRP はアブレーション前後で有意な変化を認めなかった。
2. PTX3 は末梢血より左房血で有意に高値 ($p<0.001$) であったが、CRP は両者で有意差を認めなかった。
3. 左房血 PTX3 は脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP) と弱い正相関 ($r=0.34$) を認め、左心耳内血流速度 (LAA flow speed) と弱い逆相関 ($r=-0.29$) を認めた。

心房細動と炎症に関する研究は多く報告されているが、心房細動患者の左房内の炎症マーカーを検討した報告は少ない。本研究で、PTX3 は CRP と比較して左房局所の炎症を鋭敏に反映するバイオマーカーである可能性が示唆された。また、PTX3 は LAA flow speed と弱い逆相関を認めたことから、左房局所の炎症が左房機能低下と関連していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshimoto Issei, Ichiki Hitoshi, Miyata Masaaki, Kamada Hiroyuki, Ninomiya Yuichi, Yoshimura Akino, Iriki Yasuhisa, Okui Hideki, Oketani Naoya, Tajima Akari, Uchiyama Youta, Hamamoto Yuki, Horizoe Yoshihisa, Maenosono Ryuichi, Ikeda Yoshiyuki, Ohishi Mitsuru	4. 巻 64
2. 論文標題 Cardio-Ankle Vascular Index and Left Atrial Reverse Remodeling After Ablation for Atrial Fibrillation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 623 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.23-072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimoto Issei, Inoue Koichi, Oketani Naoya, Ichiki Hitoshi, Okada Masato, Tanaka Nobuaki, Hirao Yuko, Oka Takafumi, Tanaka Koji, Harada Shinichi, Onishi Toshinari, Koyama Yasushi, Okamura Atsunori, Iwakura Katsumi, Fujii Kenshi, Miyata Masaaki, Ohishi Mitsuru	4. 巻 37
2. 論文標題 Decrease in red cell distribution width as a useful predictor of success after catheter ablation for atrial fibrillation: a retrospective multi-center study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 99 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01891-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maenosono Ryuichi, Mizukami Naoko, Ichiki Hitoshi, Oketani Naoya, Namino Fuminori, Masamoto Izumi, Yuasa Toshinori, Yamakuchi Munekazu, Ohishi Mitsuru, Hashiguchi Teruto	4. 巻 48
2. 論文標題 Total atrial conduction time as a possible predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: relationship between electrical atrial remodeling and structural atrial remodeling time courses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 295 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-021-01090-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimoto Issei, Iriki Yasuhisa, Oketani Naoya, Okui Hideki, Ichiki Hitoshi, Maenosono Ryuichi, Namino Fuminori, Miyata Masaaki, Ohishi Mitsuru	4. 巻 60
2. 論文標題 A randomized comparison of two direct oral anticoagulants for patients undergoing cardiac ablation with a contemporary warfarin control arm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 375-385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10840-020-00732-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoshimoto I, Ichiki H
2. 発表標題 Cardio-ankle Vascular Index is an Independent Predictor of Left Atrial Reverse Remodeling After Catheter Ablation for Non-paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第86回 日本循環器学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimoto I, Ichiki H
2. 発表標題 Pre-Operative Cardio-Ankle Vascular Index Is a Predictor of Left Atrial Reverse Remodeling After Catheter Ablation for Atrial fibrillation
3. 学会等名 第68回 日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hitoshi Ichiki
2. 発表標題 Approach to asymptomatic cerebral microthromboembolism after atrial fibrillation ablation
3. 学会等名 Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	池田 義之 (IKEDA YOSHIYUKI) (00573023)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	大石 充 (OHISHI MITSURU) (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	橋口 照人 (HASHIGUCHI TERUTO) (70250917)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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