

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17566

研究課題名（和文）心原性脳塞栓予防につながる多領域複合的アプローチによる診断および治療法の構築

研究課題名（英文）Establishment of diagnostic and therapeutic methods for cardiogenic cerebral infarction by multiple approaches

研究代表者

小室 拓也（Omuro, Takuya）

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00760787

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：心房細動(AF)において左房内血栓の形成に関与する左房内血流および左房壁ずり応力(WSS)と左房心内膜障害の関連を検討した。AF既往例の左房内血流ベクトルは非AF例に比べ小さく、4D-flow MRIにより計測した左房CirculationはCHA2DS2-VASc Scoreと有意な正の相関を示した。また、左房WSSは非AF群に比し、AF群で有意に低下していた。

電気生理学的に左房心内膜障害を表す左房低電位領域(LVAs)は、血栓形成リスク（もやもやエコーおよび左心耳血流速度の低下）の規定因子であった。さらに、LVAsが広範になるに従い、左房WSSは低下する傾向であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動における左房内血栓形成と左房内血流および左房心内膜障害の直接的な関連性は不明である。本研究では、心房細動既往の有無により洞調律下においても左房内血流が変化し、左房内渦流や左房壁ずり応力の低下を認め、左房心内膜障害の程度も左房内血栓形成リスクおよび左房壁ずり応力と関連していた。今後、さらに研究を要するが、左房内血栓形成リスク診断には、CHA2DS2-VASc Scoreのような臨床的背景に加え、左房心内膜障害や左房内血流の流体力学的評価を加えることで、より個別的な予防および治療が行える可能性がある。そして心原性脳塞栓症予防に寄与できれば健康維持および医療費削減にも期待できる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between left atrial blood flow and left atrial wall shear stress (WSS) in atrial fibrillation and left atrial endocardial injury. The left atrial blood flow vector in patients with a history of AF was observed to be smaller than that in non-AF patients, and left atrial circulation measured by 4D-flow MRI showed a significant positive correlation with the CHA2DS2-VASc score. Left atrial WSS was significantly lower in the paroxysmal AF group than in the non-paroxysmal AF group.

Left atrial low-voltage areas (LVAs), which electrophysiologically represent left atrial endocardial injury, were determinants of thrombosis risk (spontaneous echocardiographic contrast and decreased left atrial appendage flow velocity) on transesophageal echocardiography. Furthermore, left atrial WSS tended to decrease as LVAs became widespread.

研究分野：心房細動

キーワード：心房細動 血栓 血流解析 左房心内膜障害 左房壁ずり応力

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心房細動 (AF) に対する抗凝固療法は、AF 合併症として最も深刻な心原性塞栓症の予防として最優先される。抗凝固療法の適応は、臨床的背景因子を指標とした CHADS₂ スコアあるいは CHA₂DS₂-VASc スコアによって決定されるが、肥大型心筋症など従来の塞栓症リスク評価に含まれないリスクも存在するなど、血栓形成機序に基づいた評価法ではなく、改善の余地がある。現在、左房内血栓の評価は、経食道心エコー (TEE) による血栓の有無やもやもやエコー (spontaneous echo contrast: SEC)、左心耳血流速度や造影 CT による造影欠損等で評価されるが、TEE では侵襲的である上に判断困難例が存在し、造影 CT では腎機能障害例や造影剤アレルギー例の評価が困難である。体内での血栓形成は血流の停滞・血液凝固能の亢進・血管内皮障害の3つの要素が重要であり、臨床背景からの判断のみでなく、血栓形成機序に基づく評価法の構築が望まれる。

2. 研究の目的

心原性脳塞栓症の原因となる左房内血栓は左房内の血流・凝固因子・内膜障害が相互に影響を及ぼしていると推測されるが、左房内血流がもたらす流体力学的な視点も含めた3要素の相互作用による血栓形成機序は不明である。本研究では、血栓形成機序の重要な要因である左房内血流、血液凝固線溶系、心内膜障害の評価を非侵襲的検査法にて評価するシステムを構築することで、現行のリスク評価に付加的情報をもたらす、AF 診療における塞栓症予防をよりの確に施行するための血栓形成リスク評価法の構築を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 心臓 MRI と心臓超音波検査による左房内血流評価

4D flow MRI をおよび心エコー検査により左房内血流の可視化をした。本研究では 4D flow MRI による血流解析は iTFlow(Cardio Flow Design) を、心エコー検査による VFM 解析は DAS-RS1 (富士フィルムヘルスケア株式会社) を用いた。

(2) 心内血栓形成リスクと心内膜障害の関連

持続性 AF に対してカテーテルアブレーションを施行した連続 225 例に対し、術前に TEE を施行し、左心耳血栓 (LAth) もしくは SEC を認めた場合を TEE 異常群とした。また、アブレーション中に洞調律下で左房心内双極電位波高 < 0.5mV を低電位とし、左房表面積に対する低電位領域 (LVAs) の面積比を求め、LVAs grade0; 0%、grade1; 1-5%、grade2; 5-20%、grade3; 20% に分類した。そして左房ボルテージマッピングによる左房心内膜障害の程度と TEE 異常像について比較検討した。

(3) 左房壁ずり応力 (wall shear stress; WSS) と血栓形成リスクの評価

心臓 MRI および VFM による左房 WSS と左房心内膜障害の程度や血栓形成リスクとの関連を検討した。

4. 研究成果

(1) カテーテルアブレーション術前に施行した 4D flow MRI および VFM により心周期中の左房内血流の可視化が可能であった。拡張期には 4 本の肺静脈から左房内への血液流入および左房内での渦の形成が確認できた。また左心耳内への血液流入は左房内に発生した渦流の方向に沿って流入していることが確認できた (図 1)。

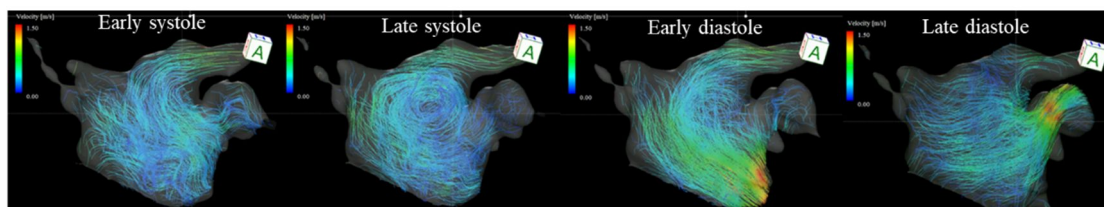


図1. 4D flow MRIにより観察された心周期中の左房内血流

VFM 解析では MRI よりもフレームレートが高く、等容弛緩期などより細かな時相における血流も詳細に表現された (図 2)。また発作性 AF (PAF) の有無による左房内血流ベクトルを比較した結果、PAF 群では心周期を通じて血流ベクトルが小さく観察された。このことから、左房拡大が顕著ではない PAF の段階においても左房内の血流速度は遅く、うっ滞しやすい傾向にあることが示唆された。

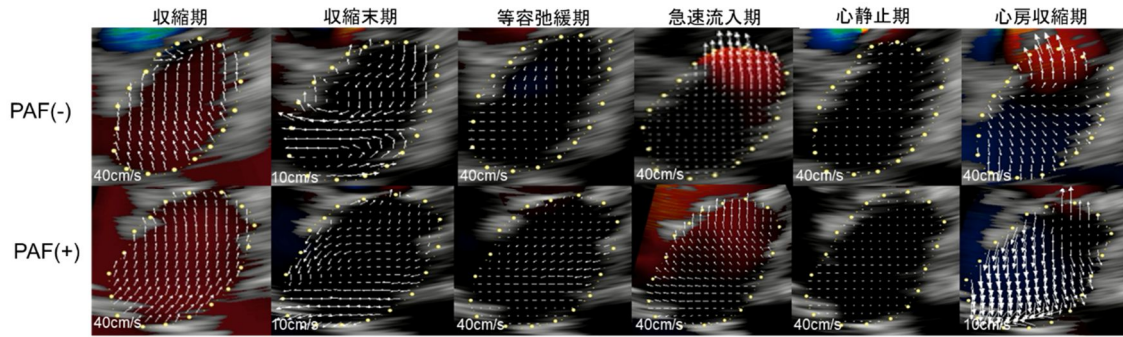


図2. PAFの有無によるVFMIによる心周期中の左房内血流の比較(心尖部四腔像)

(2) 左房内血栓形成リスク因子である TEE 異常群は 37.8% [LAAth(+),SEC(+); 18 例 (8.0%), LAAth(-)SEC(+); 67 例(29.8%)] に認められた。また、各 LVAs grade は、grade0; 51 例 (22.7%)、grade1; 72 例 (32.0%)、grade2; 62 例 (27.6%)、grade3; 40 例 (17.8%) で認められた。TEE 異常群は正常群に比し、有意に広範な LVAs を認め (P<0.001)、LVAs が広範囲になるに従い TEE 異常所見を有する割合が増加した (P<0.001) (図 3)。LAAth を認めた症例において、抗凝固薬変更を要した症例は、最終的にはダビガトランもしくはワルファリンで血栓が消失した。

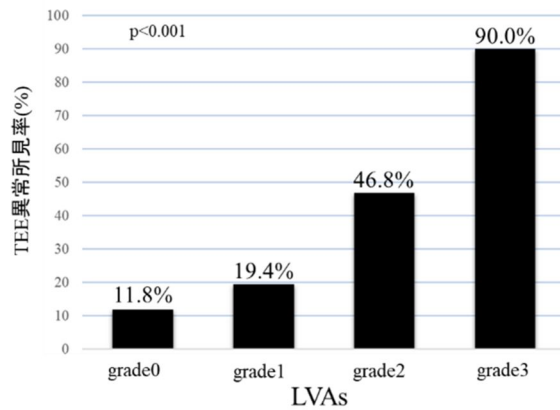


図3. 左房心内膜障害の程度とTEE異常所見の割合

また、左心耳血流速が 20cm/s 以上に保たれている持続性 AF においても同様の検討を行った。その結果、LVAs grade と TEE 異常像の割合は全例解析時と同様であり、多変量解析による TEE 異常所見の予測因子は脳性ナトリウム利尿ペプチド (OR, 1.003; 95% CI, 1.001-1.006, P=0.016)、左房容量係数 (OR, 1.034; 95% CI, 1.007-1.063, P=0.015)、LVAs (OR, 7.606; 95% CI, 3.297-17.545, P<0.001) であった。

(3) VFM により計測した収縮期および心房収縮期の左房 WSS は非 PAF 群に比べ、PAF 群で有意に低下していた (収縮期: 0.42 ± 0.10 Pa vs 0.32 ± 0.10 Pa, $p<0.05$ 。心房収縮期: 0.38 ± 0.13 Pa vs 0.29 ± 0.07 Pa, $p<0.05$)。また、LVAs の増加に伴い、左房 WSS は低下する傾向が観察され (図 4) 左房内渦流の Circulation 値は CHA_2DS_2-Vasc score と正の相関を示した ($r=0.93$, $P<0.001$) (図 5)。

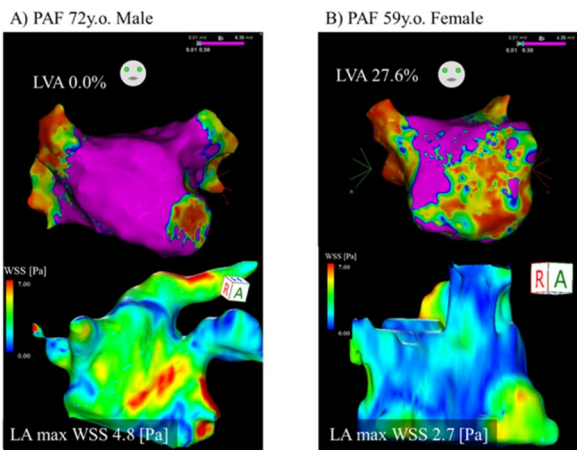


図4. LVAsと左房WSS(4D flow MRI)の関連

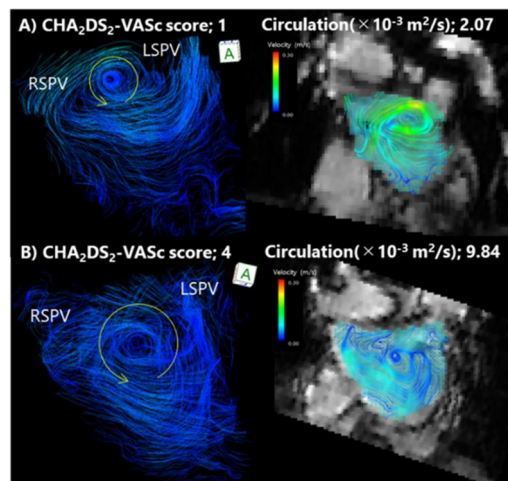


図5. CHA_2DS_2-VASc scoreと左房内渦流のCirculation値の関連

以上のことから高血栓リスク例では、左房心内膜障害が進行していること、血栓好発部位である左心耳の血流だけでなく、左房全体の血流が停滞し、左房壁にかかる WSS も低下しており、左房全体が易血栓性の状態であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Masakazu Fukuda, Hironori Ishiguchi, Syohei Fujii, Masahiro Hisaoka, Masafumi Yano
2. 発表標題 Relationship between left atrial low voltage areas and wall shear stress measured by 4D flow Magnetic Resonance Imaging
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小室拓也、吉賀康裕、福田昌和、石口博智、藤井翔平、久岡雅弘、安木康太、古谷一貴、丸山昂汰、矢野雅文
2. 発表標題 持続性心房細動における左心耳血栓およびもやもやエコーと左房低電位領域の関連
3. 学会等名 第1回日本不整脈心電学会中国・四国支部地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Masakazu Fukuda, Hironori Ishiguchi, Syohei Fujii, Masahiro Hisaoka, Masafumi Yano
2. 発表標題 Left atrial low-voltage areas associate thromboembolic risk in patients with persistent atrial fibrillation who preserved left atrial appendage flow velocity
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 廣中泰貴、早田拓海、小室拓也、中元麻友、國光健太、豊田紋子、田中智子、有吉亨、和田靖明、田中伸明
2. 発表標題 Vector flow mapping法による左房内血流解析および壁ずり応力計測の試み
3. 学会等名 第47回日本超音波検査学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Masakazu Fukuda, Hironori Ishiguchi, Shohei Fujii, Masahiro Hisaoka, Tomoyuki Uchida, Akihiko Shimizu, Masafumi Yano
2. 発表標題 Relationship between left atrial vortex assessed by 4D flow cardiac magnetic resonance and stroke risk in patients with paroxysmal atrial fibrillation
3. 学会等名 第69回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣中泰貴, 小室拓也, 中元麻友, 國光健太, 豊田紋子, 田中智子, 有吉亨, 小室あゆみ, 和田靖明, 田中伸明
2. 発表標題 発作性心房細動におけるVFMを用いた 左房内血流解析および壁張り応力の計測
3. 学会等名 日本超音波医学会第96回学術集会
4. 発表年 2023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
研究協力者	吉賀 康裕 (Yoshiga Yasuhiro)		
研究協力者	福田 昌和 (Fukuda Masakazu)		

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
---------	---------