

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591084

研究課題名(和文) 3次元経食道超音波検査による急性期虚血性脳卒中患者の評価

研究課題名(英文) Embolic source evaluation with 3D transesophageal echocardiography in patients with acute ischemic stroke

研究代表者

古賀 政利 (Koga, Masatoshi)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：30512230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：急性期脳梗塞もしくは一過性脳虚血患者の塞栓源検索において3次元経食道心臓超音波検査(3D TEE)が有用であることを明らかにした。3D TEEで計測した左心耳の体積は心房細動があると拡大していた。検査時に心房細動がない場合、左心耳収縮期体積が1.26ml/mm²以上で良好に発作性心房細動を検出出来た。左心耳内血栓は左心耳の形態がCactusが多く、Chicken Wingで少なかった。大動脈の動脈硬化の進行程度を米国心臓協会の病理所見に準じて3D TEEで分類出来ることを示し、動脈硬化が高度の場合には原因不明の脳梗塞が多く大動脈原性脳塞栓症の補助診断となり得ることを示した。

研究成果の概要(英文)：Our data showed that three dimensional transesophageal echocardiography (3D TEE) is useful to evaluate embolic sources in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. Left atrial appendage (LAA) volume measured by 3D TEE was larger in those with persistent or paroxysmal atrial fibrillation (AF). LAA end-systolic volume of 1.26ml/m² or greater was independently associated with the presence of paroxysmal AF. LAA thrombus was more frequently found in patients with Cactus shape LAA and it was less frequently found in those with Chicken Wing shape LAA. 3D TEE appearances of aortic arch atherosclerosis using autopsied human aortae were nicely classified according to the AHA histological classification. Type VI (complicated) aortic atherosclerosis lesion was associated with patients with unknown origin ischemic stroke.

研究分野：神経内科

キーワード：3次元経食道心臓超音波検査 左心耳体積 左心耳形態 発作性心房細動 左心耳血栓 大動脈動脈硬化
進行度

1. 研究開始当初の背景

虚血性脳卒中において、経食道超音波検査は心臓や大動脈弓部の塞栓源の検索に有用である。心臓の評価では左心耳内の血栓や左心耳の血流速度などが塞栓症の重要な指標となっている。大動脈弓部の評価では、原因不明の脳梗塞で複合粥腫性病変 4mm 以上の肥厚は塞栓源となり得る。また、大動脈弓部の潰瘍性病変や可動性プラークも脳への塞栓源として重要である。現在までは、主に2次元(2D)の超音波検査が用いられており3次元(3D)による空間的な評価が困難であった。近年登場した3D経食道超音波検査(TEE)が可能な超音波検査装置を用いると、動く対象を高解像度かつ十分なフレームレートで連続的に記録可能となった。

2. 研究の目的

急性期脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作患者の塞栓源検索において3D TEEが有用か調べる。心臓では左心耳体積や左心耳形態の評価を行い塞栓源との関連を検討する。大動脈では動脈硬化進行度を評価し病型との関連を検討する。

3. 研究の方法

急性期脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作患者で3D TEEにより左心耳および大動脈を評価しデータベースに登録した。左心耳の評価ではデータベースで左心耳体積と心房細動の関連、左心耳内血栓と左心耳形態の関連を調べた。また、比較的高齢の剖検4例の大動脈を剖検直後に管腔構造を維持するために圧をかけながらホルマリン固定し大動脈弓部の動脈硬化進行度を病理所見および3D TEE検査で評価し、3D TEE評価で米国心臓協会の動脈硬化進行度分類に従って分類出来るか検討した。また、データベース症例を使用して大動脈弓部の動脈硬化進行度と脳梗塞病型分類の関連を調べた。

4. 研究成果

最終的に148例(女性44例、平均74±10歳)で3D TEE検査を行いデータベースに登録した。

左心耳の3D TEE評価では、127例(女性39例、平均74歳)を持続性心房細動33例、発作性心房細動22例、心房細動なし72例の3群に分け検討した。持続性心房細動、発作性心房細動、心房細動なし各群で入口部面積($5.73 \pm 1.95 \text{ cm}^2$ 、 $4.45 \pm 2.42 \text{ cm}^2$ 、 $3.23 \pm 1.47 \text{ cm}^2$; $p < 0.001$)、深さ($3.42 \pm 0.71 \text{ cm}$ 、 $2.95 \pm 0.89 \text{ cm}$ 、 $2.61 \pm 0.70 \text{ cm}$; $p < 0.001$)、体積($11.37 \pm 6.33 \text{ cm}^3$ 、 $7.59 \pm 5.03 \text{ cm}^3$ 、 $4.90 \pm 2.92 \text{ cm}^3$; $p < 0.001$)いずれも有意差を認めた。多変量解析では入口部面積、体積が心房細動と独立して関連していた。急性期虚血性脳血管障害で左心耳の拡大は持続性ないし発作性心房細動の存在と関連していた。

3D TEE時に洞調律であった102例(女性29例、平均72歳)でも左心耳体積の検討を行った。発作性心房細動が検出された症例は検出されなかった症例に比べると、左房拡張期体積($4.78 \pm 3.00 \text{ ml/m}^2$ vs. $3.14 \pm 2.04 \text{ ml/m}^2$, $P = 0.003$)や左房収縮期体積($3.10 \pm 2.47 \text{ ml/m}^2$ vs. $1.39 \pm 1.56 \text{ ml/m}^2$, $P < 0.001$)が大きく、左心耳駆出率($37.3 \pm 19.1\%$ vs. $57.1 \pm 17.5\%$, $P < 0.001$)が低かった。左房収縮期体積が 1.26 ml/m^2 以上の場合に感度91.3%、特異度60.3%、陽性検出率40.4%、陰性検出率96.0%で発作性心房細動を検出できた。

159例(女性44例、平均74歳)の左心耳形態はDi Biaseらの既報にならいい、Cactus(サボテン)、Chicken Wing(手羽先)、Windsock(吹き流し)、Cauliflower(カリフラワー)の4つに分類した。左心耳形態と、他のTEE所見や臨床情報との関連について検討し、Cactusは42例(26%)、Chicken Wingは76例(48%)、Windsockは5例(3%)、

Cauliflower は 36 例 (23%) であった。心原性脳塞栓症は、Cactus は 20 例 (48%)、Chicken Wing は 29 例 (38%)、Windsock は 2 例 (40%)、Cauliflower は 14 例 (39%) であり、4 つの左心耳の形態と、脳卒中の病型とは有意な関連がなかった。しかし、左心耳内血栓は Cactus で有意に多く (9%、 $p < 0.0001$)、Chicken Wing で有意に少なかった (3%、 $p = 0.0016$)。左心耳形態により血栓の易形成性が異なることが示唆された。3D TEE は左心耳形態の評価に有用である可能性がある。

剖検大動脈標本の 3D TEE による評価では、病理標本所見に基づいて米国心臓協会の動脈硬化進行度に準じて軽度群 (初期病変) 1 例、中等度群 (中間～粥腫病変) 1 例、石灰化群 (明らかな石灰化～線維化病変) 1 例、高度群 (会用、びらん病変もしくは血栓を伴う病変) に分類した。TEE 所見では、軽度群は 2D で内中膜の軽度肥厚 (2mm) をびまん性に認めたが石灰化所見はなく、3D では表面平滑で病理所見と良く一致した。中等度群は 2D で全体的に等輝度で石灰化を示唆する高輝度は僅かで、3D では病理所見に一致した表面の凹凸を確認できた。石灰化群は、2D で石灰化を示唆する高輝度を広範囲に認め、3D では病理所見に一致した表面の凹凸を確認できた。高度群は、2D と 3D でともに著明な凹凸と潰瘍形成および潰瘍部に付着した血栓を確認でき、2D より 3D のほうが病理所見に一致した全体像を把握できた。3D TEE 所見は、実際の病理のマクロ所見と極めて酷似しており、2D 画像との組み合わせで病理診断に準じた大動脈動脈硬化進行度の評価が可能であった。データベースの 120 例 (女性 34 例、平均 74 歳) の大動脈弓部 3D および 2D TEE 所見を米国心臓協会の動脈硬化進行度で分類すると、大動脈弓部動脈硬化が進行しているほど高齢であり、脂質異常症合併が多く、原因不明の脳梗塞が多かった。順

序ロジスティック解析では高齢、男性、脂質異常症、原因不明の脳梗塞 (オッズ比 1.94、95%信頼区間 1.30-2.95 ; $p = 0.002$) が大動脈弓部の動脈硬化進行度に独立して関連していた。高血圧症、糖尿病、飲酒、喫煙はいずれも関連していなかった。よって、原因不明の脳梗塞は原因不明の脳梗塞は、急性期脳梗塞患者における大動脈弓部動脈硬化進行度の独立した関連因子であり、進行した大動脈弓部動脈硬化病変が脳梗塞の一因となっている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2014;9:1045-1051. (査読有)
2. 田中弘二, 古賀政利, 大山賢, 徳永敬介, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 峰松一夫, 豊田一則. リアルタイム3次元経食道心臓超音波検査を用いた急性期虚血性脳血管障害における左心耳の3次元評価. 脳卒中 2014;36:260-265. (査読有)
3. 田中弘二, 斎藤こずえ, 佐藤和明, 土井尻遼介, 大塚伸子, 古賀政利, 豊田一則, 長束一行. 腕頭動脈可動性プラークの評価にリアルタイム 3 次元経食道心臓超音波検査が有用であった 1 例. Neurosonology 2013;25:148-152. (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

1. 田中弘二, 古賀政利, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 豊田一則, 峰松一夫. リアルタイム 3D 経食道心臓超音波検査を用いた急

性期脳梗塞における心房細動と左心耳体積の検討 第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012 年 6 月

2. 佐藤和明、古賀政利、植田初江、田中弘二、鈴木理恵子、遠藤薫、小林潤平、住田善之、豊田一則．大動脈弓部動脈硬化性病変の病理と 3D エコー画像の比較．第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012 年 6 月
3. Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Arihiro S, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional Analysis of Flow, Volume and Ejection Fraction of the Left Atrial Appendage in Acute Stroke Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. International Stroke Conference 2013, Hawaii, USA, February 2013
4. 田中弘二、古賀政利、佐藤和明、鈴木理恵子、峰松一夫、豊田一則．リアルタイム 3D 経食道心臓超音波検査を用いた左心耳体積および駆出率の測定による急性期脳卒中における発作性心房細動の予測．第 32 回日本脳神経超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
5. 徳永敬介、古賀政利、大山賢、田中弘二、佐藤和明、鈴木理恵子、豊田一則．急性期脳梗塞患者におけるリアルタイム 3D 経食道心エコーを用いた大動脈弓部動脈硬化進行度の評価とその関連因子．第 32 回日本脳神経超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
6. 古賀政利．教育講演 脳卒中診療に必要な経食道心エコー検査の知識．第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪、2014 年 3 月
7. Koga M, Sato K, Ishibashi-Ueda H, Tanaka K, Suzuki R, Sumita Y, Minematsu K, Toyoda K. Aortic atherosclerosis evaluation of resected specimen using 3-dimensional ultrasonography. 9th World Stroke Congress, Istanbul, Turkey, Oct 2014
8. 大山賢、吉村壮平、鈴木理恵子、古賀政利、田中弘二、峰松一夫、豊田一則．3次元経食道心臓超音波検査を用いた左心耳形態の評価．第 34 回日本脳神経超音波学会総会、京都、2015 年 6 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

古賀 政利 (KOGA, Msatoshi)

国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：30512230

(2)研究分担者

豊田 一則 (TOYODA, Kazunori)

国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：50275450