

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17586

研究課題名(和文)心原性塞栓症予防の新時代における包括的な左房内血栓予測法の確立

研究課題名(英文)Comprehensive risk stratification of left atrial appendage thrombus to prevent cardioembolic stroke

研究代表者

町野 智子 (Machino, Tomoko)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20755673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：非弁膜症性心房細動(NVAF)1102例において経食道心エコー図検査および心臓CTを行い、左心耳入口部径や、左心耳形態、左心耳血栓や左心耳機能について解析した。左心耳入口部最大径30mm以上の有意な左心耳拡大は全体の3.1%、長期持続性心房細動症例の8.9%、本邦における経皮的左心耳閉鎖術の適応条件を満たす症例の11.3%で認められた。左心耳拡大群は非拡大群と比較し、CHA2DS2-VAScスコアとHAS-BLEDスコアが高く、左心耳血流速度が低下し左心耳血栓率が高かった。AF持続の長期化、僧帽弁逆流の増悪、左房拡大、左室肥大に伴い、左心耳入口部は有意に拡大することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における経皮的左心耳閉鎖術の適応を満たす、心原性塞栓症および出血リスクの高い症例の約1割において、左心耳入口部の拡大により、既存の左心耳閉鎖デバイスでは安全に治療ができない可能性が示唆された。長期の心房細動持続および左房負荷につながる因子(左室肥大、左室拡張障害、僧帽弁逆流の増悪)は、左心耳入口部拡大を促進する可能性があり、それらの因子が左心耳拡大を進行させる前に、経皮的左心耳拡大術を考慮すべきであると考えられた。また今後日本人向けに、より大きいサイズの左心耳閉鎖デバイスの開発が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the characteristics and factors associated with a large LAA ostium in Japanese patients with NVAF. In 1102 NVAF patients, the maximum LAA diameter was measured using transesophageal echocardiography (TEE). A large LAA ostium was defined by a maximum diameter of >30 mm. A large LAA ostium was observed in 3.1% of all participants and 8.9% patients with long-standing persistent AF (LSAF). The large LAA group had greater CHA2DS2-VASc ($p=0.024$) and HAS-BLED scores ($p=0.046$) and a higher prevalence of LAA thrombus ($p=0.004$) than did the normal LAA group. LSAF, moderate or severe mitral regurgitation, left atrial volume dilatation, increasing E/E' ratio and left ventricular mass were independently associated with a large LAA ostium ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$, $p=0.009$, and $p=0.032$, respectively). NVAF patients with a large LAA ostium may have a higher risk of stroke and bleeding. LSAF and factors leading to LA overload may be closely associated with LAA ostial dilatation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心房細動 心原性塞栓症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心房細動に伴う心原性塞栓症の予防治療は、ワルファリンから直接作用型経口抗凝固薬と経皮的左心耳閉鎖術の時代へとシフトした。しかしこれら新規治療を適切に行った場合でも稀ならず左心房血栓を生じることがあり、母集団の大きい心房細動患者においては無視できない残余リスクである。新規治療下での血栓リスクを層別化し予防に役立てることができれば、心房細動患者の予後改善につながる可能性がある。また、本邦に導入されたばかりの経皮的左心耳閉鎖術に関しては、日本人におけるデータが十分ではなく、既存の閉鎖デバイスが日本人においても安全に使用できるかの検証も必要であると考えられた。

2. 研究の目的

(1) 我々はこれまでに左房・左心耳の機能や形態、心不全マーカーが血栓リスク層別化に有用であることを報告してきた。本研究ではこれらを踏まえ、心原性塞栓症予防の新時代に即した、左心耳血栓予測のための包括的リスク評価法を構築することを目的とした。

(2) 心原性塞栓症および出血のいずれのリスクも高い、非弁膜症性心房細動症例において、経皮的左心耳閉鎖術は有用な治療選択肢である。しかし、左心耳入口部径が 31.5mm 以上に拡大すると既存のデバイスでは安全に経皮的左心耳閉鎖術を施行することが困難となるため、経皮的左心耳閉鎖術が困難となる可能性のある左心耳入口部拡大症例の臨床的特徴や、その規定因子について検討した。

3. 研究の方法

(1) 非弁膜症性心房細動 884 例を後ろ向きに調査し、経食道および経胸壁心エコー所見や臨床背景と、左心耳血栓との関連を検討した。またその中で心不全を合併した 153 例においても左心耳血栓との関連因子を検討した。

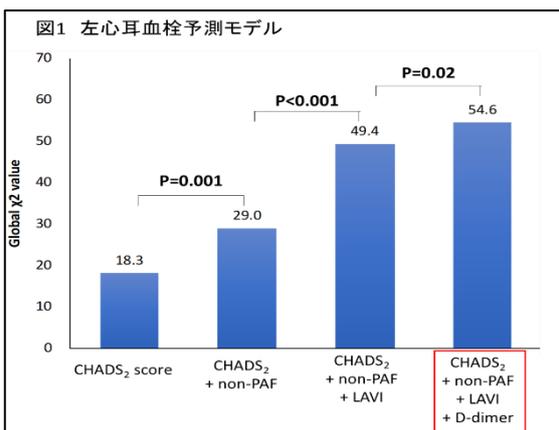
(2) 非弁膜症性心房細動 1102 例において経食道心エコー図検査および心臓 CT を行い、左心耳入口部径や、左心耳形態、左心耳血栓や左心耳機能について解析した。通常、経皮的左心耳閉鎖術中には平均左房圧>10mmHg を目安に輸液負荷を行った上で左心耳サイズを計測する。先行研究において 500~1000mL の外液負荷により平均 2mm 入口部が拡大することが報告されており、本研究では左心耳入口部最大径 30mm 以上を有意な左心耳拡大と定義し、その規定因子を検討した。

4. 研究成果

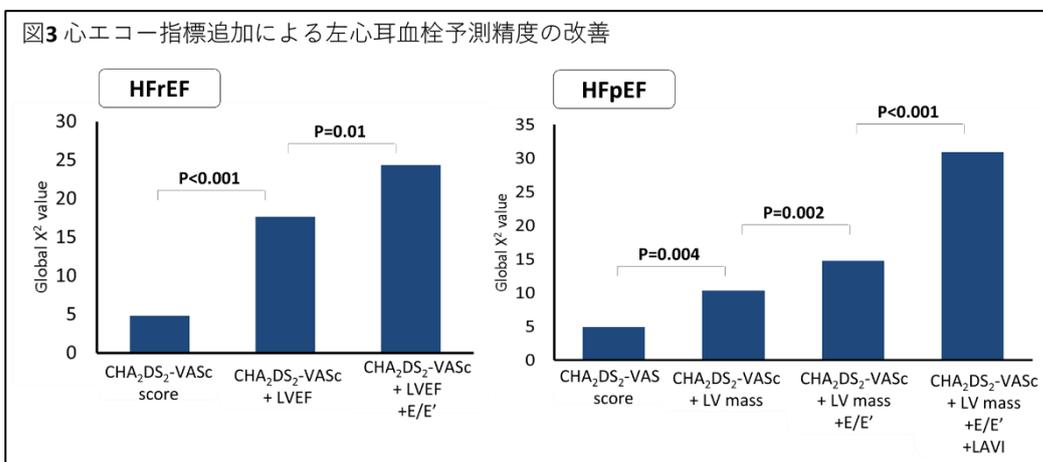
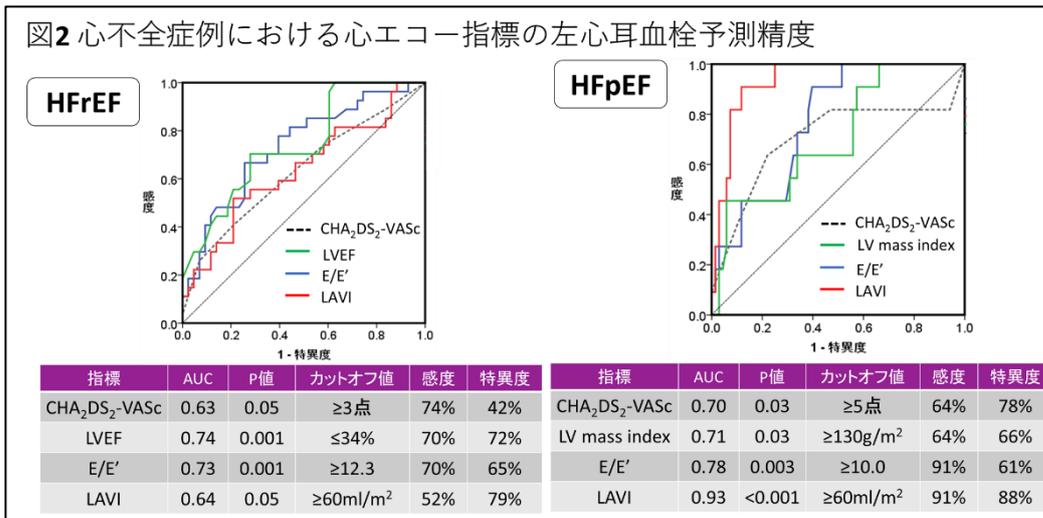
(1) 非弁膜症性心房細動 884 例のうち、54 例(6.1%)で左心耳血栓を認めた。コホート全体における左心耳血栓の独立予測因子は、CHADS₂ スコア、非発作性心房細動、左房容積係数、BNP 値、D-dimer 値であった (表 1)。非発作性心房細動、左房容積係数、D-dimer 値は従来の左心耳血栓予測スコアである CHADS₂ スコアに付加的な価値を有していた (図 1)。

表1

Overall cohort (n=884)	Univariate		Multivariable	
	OR (95%CI)	P Value	OR (95%CI)	P Value
CHADS ₂ score	2.57(2.04-3.24)	<0.001	2.00(1.47-2.71)	<0.001
Non-PAF	12.13(4.79-30.76)	<0.001	4.39(1.55-12.44)	0.005
Left atrial volume (1-SD increase)	3.23(2.46-4.23)	<0.001	1.91(1.26-2.71)	<0.001
BNP (1-SD increase)	1.78(1.57-2.03)	<0.001	1.44(1.24-1.68)	<0.001
Plasma D-dimer >0.55μg/ml	2.09 (1.10-3.96)	0.02	8.70 (1.77-42.83)	0.008



また心不全合併 153 例では左心耳血栓を HFrEF (70 例) で 16 例 (23%), HFpEF (83 例) で 20 例 (24%) に認めた. 各心エコー指標の左心耳血栓の予測精度を図 2 に示す. HFrEF においては左室駆出率, E/E'比を, HFpEF においては, 左室容積係数, E/E'比, 左房容積係数を従来の左心耳血栓予測スコアである CHA₂DS₂-VASc スコアに加えることで, 左心耳血栓の予測精度が向上した (図 3).



(2) 有意な左心耳拡大は全体の 3.1%, 長期持続性心房細動症例の 8.9%, 本邦における経皮的左心耳閉鎖術の適応条件である CHADS₂ スコア 2 点以上かつ HAS-BLED スコア 3 点以上を満たす症例の 11.3% で認められた (図 4). 左心耳拡大群は非拡大群と比較し, CHA₂DS₂-VASc スコアと HAS-BLED スコアが高く, 左心耳血栓率が高かった. 心房細動持続の長期化, 僧帽弁逆流の増悪, 左房拡大, 左室肥大に伴い, 左心耳入口部は有意に拡大した (図 5). 長期の AF 持続および左房負荷につながる因子は, 左心耳入口部拡大を促進する可能性があり (図 6), それらの因子が左心耳拡大を進行させる前に, 経皮的左心耳閉鎖術を考慮すべきと考えられた. また今後より大きい左心耳閉鎖デバイスの開発が望まれる.

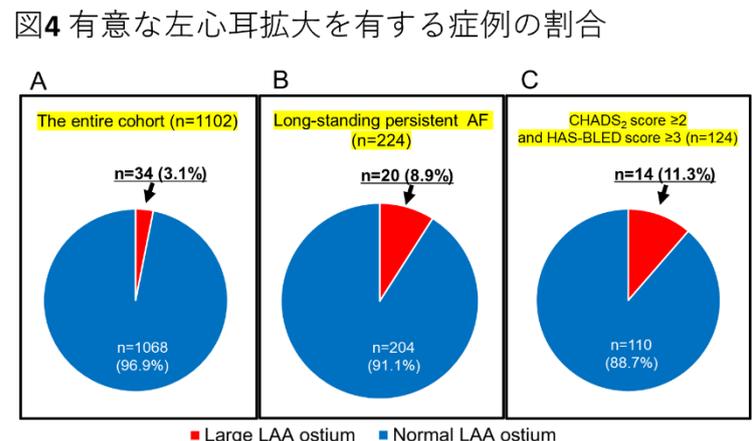


図5 左心耳入口部最大径と臨床因子の関連

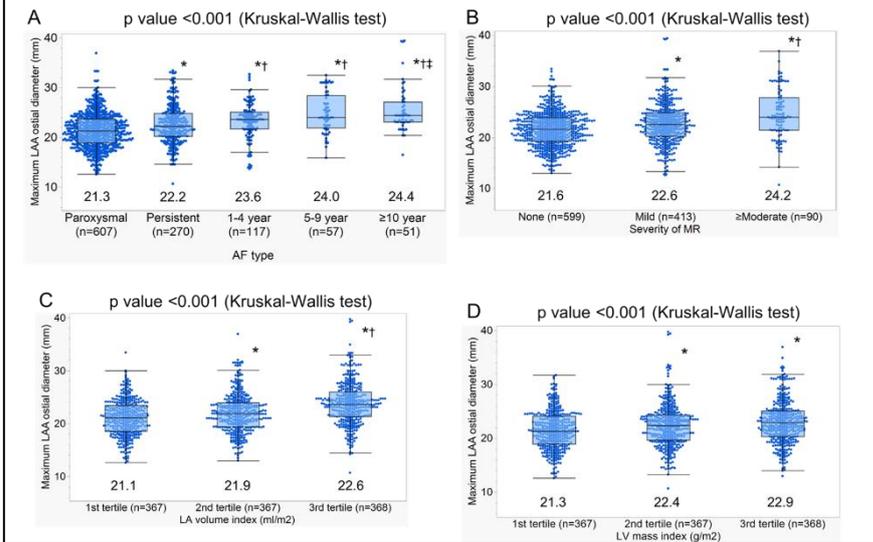
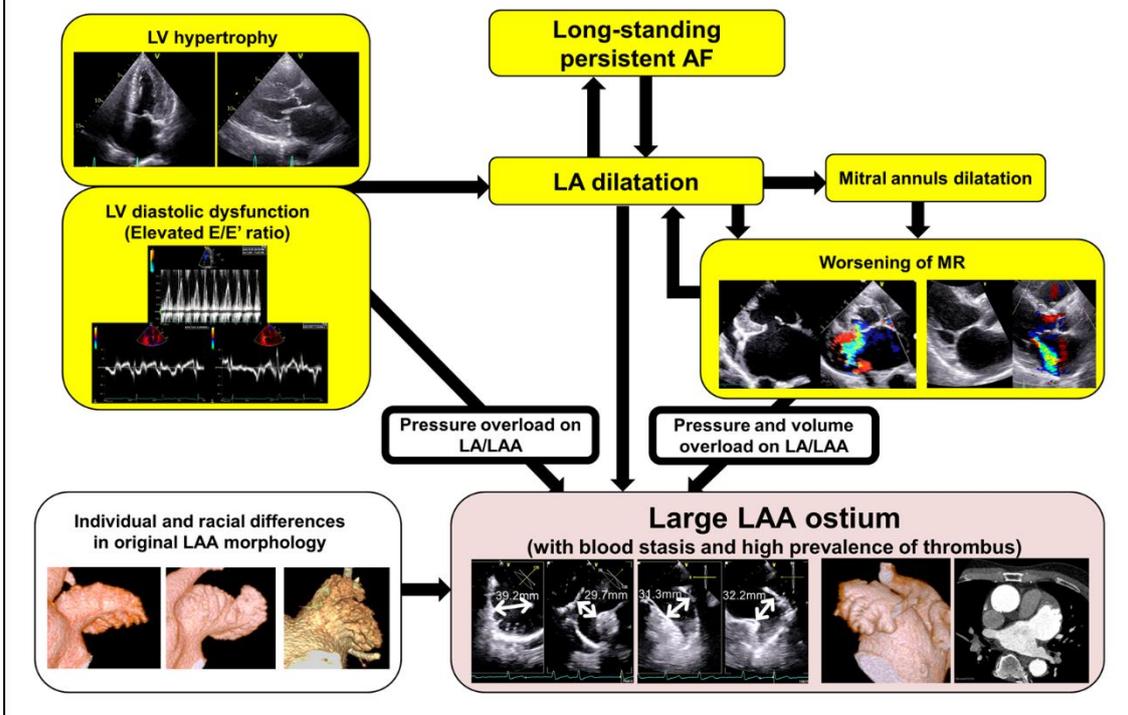


図6 左心耳拡大と関連する臨床因子において想定される因果関係



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Tomoko Machino-Ohtsuka, Daishi Nakagawa, Noor K. Albakaa, Tomofumi Nakatsukasa, Naoto Kawamatsu, Kimi Sato, Masayoshi Yamamoto, Hiro Yamasaki, Tomoko Ishizu, Masaki Ieda	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical characteristics of nonvalvular atrial fibrillation patients with a large left atrial appendage ostium limiting percutaneous closure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal (in press)	6. 最初と最後の頁 -
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 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8件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 経皮的左心耳閉鎖術：オペレーターの期待に応える心エコーの極意
3. 学会等名 日本心エコー図学会第31回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 左心耳形態と左心耳血栓
3. 学会等名 Network Meeting in 水戸（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 左心耳閉鎖術を見据えた心房・心耳評価
3. 学会等名 日本心エコー図学会第28回夏期講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 左心耳閉鎖術を施行した一例
3. 学会等名 日本心エコー図学会第28回夏期講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 左心耳閉鎖術の術前、術中のエコーのポイント
3. 学会等名 日本心エコー図学会第7回Structural Heart Disease診療のための心エコー図研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 心房細動カテーテルアブレーションの有効性予測と左房機能解析
3. 学会等名 第30回日本心エコー図学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 町野 智子, 中川 大嗣, 中務 智文, 川松 直人, 佐藤 希美, 山本 昌良, 石津 智子, 家田 真樹
2. 発表標題 非弁膜症性心房細動患者における左心耳入口部拡大の規定因子
3. 学会等名 日本心エコー図学会第33回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町野 智子
2. 発表標題 左心耳閉鎖ビデオデモンストレーション エコー解説
3. 学会等名 日本心エコー図学会第9回Structural Heart Disease診療のための心エコー図研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 町野 智子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 108
3. 書名 心エコー2022年5月号（23巻5号）これで満点！専門施設紹介のための心エコー 左心耳閉鎖術紹介のための心エコー	

1. 著者名 町野 智子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 124
3. 書名 心エコー 2021年12月号（22巻12号）術前術後の心エコーレポート 心房細動の術前術後	

〔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
---------	---------