

令和 6 年 6 月 29 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17615

研究課題名（和文）Marshall靱帯切離と左心耳切除による心房細動、脳梗塞に対する予防効果

研究課題名（英文）Preventive effect on postoperative atrial fibrillation and stroke by ablation of the ligament of Marshall and amputation of the left atrial appendage

研究代表者

遠藤 大介（Endo, Daisuke）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：50815644

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）：本研究では、術前洞調律症例におけるMarshall靱帯切除の術後心房細動（AF）に対する有効性ならびに透析患者の左心耳（LAA）閉鎖の有効性を調べた。冠動脈バイパス術（CABG）を受けた323例において、Marshall靱帯切除群（28例）と非切除群（295例）で術後AF発症率を比較したが、有意差を認めなかった。CABGを受けた2,783例のうち、242例が洞調律の透析患者で、LAA閉鎖の有無で臨床転帰を比較した。LAA閉鎖は、洞調律の透析患者における死亡と脳卒中のリスクを低減することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈バイパス術（CABG）後に生じる心房細動（AF）は最も頻度の高い合併症の一つである。AFは左心耳（LAA）に血栓を形成することで、脳梗塞の原因となりうる。特に、透析を受けている末期腎不全（ESRD-HD）患者は、AFに関連した脳卒中リスクが高い。血栓症予防として抗凝固療法は標準治療であるが、ESRD-HD患者は出血リスクが高いことから抗凝固療法のベネフィットとリスクは議論が分かれる。本研究において、術前洞調律のESRD-HD患者において、CABGと同時LAA閉鎖が全死亡ならびに脳卒中リスク軽減効果があることを示したことは意義が高い。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the effectiveness of Marshall ligament resection for postoperative atrial fibrillation (AF) in patients with preoperative sinus rhythm, as well as the efficacy of left atrial appendage (LAA) closure in dialysis patients. Among 323 patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG), the incidence of postoperative AF was compared between the Marshall ligament resection group (28 patients) and the non-resection group (295 patients), with no significant difference observed. Out of 2,783 patients who underwent CABG, 242 were dialysis patients with sinus rhythm. Clinical outcomes were compared based on the presence or absence of LAA closure. It was demonstrated that LAA closure reduced the risk of mortality and stroke in dialysis patients with sinus rhythm.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：心房細動 左心耳 Marshall靱帯 冠動脈バイパス術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈バイパス術 (CABG) 後に生じる心房細動 (AF) は最も頻度の高い合併症の一つである。AF は左心耳 (LAA) に血栓を形成することで、脳梗塞の原因となるが、心原性脳梗塞は重症度が高く予後不良である。特に、透析を受けている末期腎不全 (ESRD-HD) 患者は、AF に関連した脳卒中リスクが高い。AF の脳梗塞予防として抗凝固療法は標準治療であるが、ESRD-HD 患者は出血リスクが高いことから抗凝固療法のベネフィットとリスクは議論が分かれる。

2021 年に多施設共同の無作為化比較試験である左心耳閉鎖研究 (LAAOS III) は、AF 患者において心臓手術時の LAA 閉鎖が術後の塞栓性脳卒中を予防する有用な非薬物療法であることを示した。一方で、AF を有しない患者では、LAA 閉鎖による矛盾した結果が報告されている、すなわち、LAA 閉鎖による脳卒中の発生率は減少しなかったが、術後の AF と心不全の再入院は増加したとされている。

術後 AF の原因は多因子であるが、その一つに自律神経の関与が指摘されている。自律神経を含む Marshall 靭帯を切除することで術後 AF の発症予防を行うことができるか注目した。また、術前洞調律の ESRD-HD 患者において CABG と同時 LAA 閉鎖を実施することの有効性に着目した。

### 2. 研究の目的

自律神経を含む Marshall 靭帯を切除することで術後 AF を抑制できるか、ESRD-HD 患者において LAA 閉鎖が術後 AF ならびに脳卒中に対する抑制効果を有するかを明らかにすることである。本研究では、CABG における Marshall 靭帯切除と術後 AF の抑制効果、CABG を受ける ESRD-HD 患者における LAA 閉鎖の長期 AF 発症率、CABG を受ける ESRD-HD 患者における LAA 閉鎖の全死亡および脳卒中リスクに対する有効性を調べた。

### 3. 研究の方法

#### Marshall 靭帯切除と AF 予防

2018 年 1 月から 2020 年 12 月までに当院で実施した初回の単独 CABG かつ術前洞調律 (ペースメーカーは除く) である 323 例を対象にして、Marshall 靭帯切除 n=28 と非切除 n=295 の 2 群に分けて、術後 AF の発症率を比較した。

#### ESRD-HD 患者の CABG における LAA 閉鎖の影響

2002 年から 2020 年の間に当院で実施した初回 CABG で、術前洞調律である 2691 例を対象にして、CKD ステージ別、LAA 閉鎖と非閉鎖に分けて遠隔期 AF の発症率を比較した。平均追跡期間は 7.3 年。CKD ステージに分類すると、G1: 353 例 (13.1%)、G2: 1257 例 (46.3%)、G3: 732 例 (27.2%)、G4: 98 例 (3.6%)、G5: 261 例 (261%) であった。

#### ESRD-HD 患者における LAA 切除の全死亡および脳梗塞リスクの評価

CABG を受ける ESRD-HD 患者において、LAA 閉鎖の有無を比較し、臨床転帰を評価した。2002 年から 2020 年までの間に単独 CABG を受けた 2,783 例の連続患者のうち、242 例が洞調律の ESRD-HD 患者であった。主要アウトカムは死亡と脳卒中の合併症とした。傾向スコアを用いて逆確率重み付け (IPW 法) を行なった。IPW 調整後の 2 つのグループは、同等の追跡期間を有し、患者背景と手術背景はよく近似していた。

### 4. 研究成果

#### Marshall 靭帯切除と AF 予防

術後 AF の発症率は切除群が 21.4%、非切除群が 23.4% で、有意差は認められなかった ( $p=0.81$ )。

#### ESRD-HD 患者の CABG における LAA 閉鎖の影響

CKD ステージ別の術後 15 年の AF 回避率はそれぞれ 86.9%、86.9%、82.6%、86.8%、68.5% と G5 グループで低い。非 LAA 閉鎖群においては G1-4 グループに対して G5 グループの AF 発症

率は有意に高いが（術後 10 年 AF 回避率：93.1% vs. 79.6%,  $p=0.01$ ）、LAA 閉鎖群においては G1-4 と G5 グループの AF 発症率は差がない（術後 8 年 AF 回避率：93.8% vs. 97.3%,  $p=0.91$ ）。したがって CABG における同時 LAA 閉鎖は透析症例に対する AF 抑制効果を有することが示唆された。

ESRD-HD 患者における LAA 閉鎖の全死亡および脳梗塞リスクの評価

LAA 閉鎖を行った患者では、5 年間の脳卒中発症率が有意に低かった（ログランク検定、 $P=0.035$ ）。LAA 閉鎖による死亡および脳卒中の調整ハザード比は 0.43（95% CI 0.20-0.92； $P=0.023$ ）だった。競合リスク解析では、LAA 閉鎖は脳卒中のリスク低減と有意に関連していた（サブハザード比 0.26；95% CI 0.08-0.96； $P=0.028$ ）。出血のための再手術、新たな AF、30 日死亡率、および心不全の再入院における調整リスク比には有意な差はみられなかった。CABG 時の同時 LAA 閉鎖は、洞調律の ESRD-HD 患者における死亡と脳卒中のリスクを低減することができることが示された。

CABG において Marshall 靭帯切除による術後 AF 予防効果は証明されなかった。透析症例において、CABG における LAA 閉鎖は出血による再手術や心不全入院を増加させることなく、術後 AF を抑制し、かつ全死亡ならびに脳卒中リスクを軽減することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Endo D, Kinoshita T, Lee J, Machida Y, Nishida K, Sato Y, Yamamoto T, Tabata M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Left Atrial Appendage Closure During Coronary Bypass Surgery in Patients on Hemodialysis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circ J.	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） 10.1253/circj.CJ-22-0573	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 Daisuke Endo MD, PhD   Taira Yamamoto MD, PhD   Kenji Kuwaki MD, PhD   Kan Kajimoto MD, PhD   Atsushi Amano MD, PhD	4. 巻 34
2. 論文標題 Neointima on the scar site after the left atrial appendage amputation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of cardiac surgery	6. 最初と最後の頁 855
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jocs.14127	査読の有無 有
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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Daisuke Endo
2. 発表標題 The preventive effect of left atrial appendage amputation on atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease
3. 学会等名 EACTS2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Endo
2. 発表標題 Early postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting aggravates late-onset atrial fibrillation?
3. 学会等名 34rd Annual Meeting European Association for Cardio-Thoracic Surgery（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Endo
2. 発表標題 New postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting increases the incidence of late onset atrial fibrillation
3. 学会等名 第73 回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Endo
2. 発表標題 心拍動下冠動脈バイパス術時の左心耳切除術併施は術後脳梗塞を予防するか？
3. 学会等名 第34回日本不整脈外科研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Endo Daisuke
2. 発表標題 5-year outcomes of surgical left atrial appendage amputation on stroke prevention in patients undergoing offpump coronary artery bypass grafting
3. 学会等名 33rd Annual Meeting European Association for Cardio-Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 遠藤大介、國原孝	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 656
3. 書名 ハートチームのための 心臓血管外科手術 周術期管理のすべて - 改訂第2版	

〔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
---------	---------