

氏名（本籍）	山本 昌良			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第	7459	号	
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Complex Left Atrial Appendage Morphology and Left Atrial Appendage Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation (心房細動患者における左心耳形態と左心耳内血栓との関連性についての検討)			
主査	筑波大学教授	医学博士	川上	康
副査	筑波大学教授	医学博士	野口	雅之
副査	筑波大学教授	博士（医学）	本間	覚
副査	筑波大学講師	博士（医学）	佐藤	藤夫

論文の内容の要旨

（目的）

心源性脳塞栓症は心房細動症例における最大の合併症であり、その原因となる心内血栓の大部分が左心耳内に形成されることが報告されている。左心耳はさまざまな形態を呈することが知られているが、左心耳形態と血栓形成との関連は明らかとなっていない。三次元経食道心エコー図検査は CT や MRI と比較し造影剤の使用や被爆の問題が無く、低侵襲に左心耳形態を評価できる利点がある。本研究の目的は、三次元経食道心エコー図検査をおこない、心房細動症例における左心耳形態と左心耳内血栓形成との関連について、従来指標とあわせて検討することである。

（対象と方法）

対象は筑波大学附属病院において 2008 年から 2012 年の間に筑波大学附属病院にて心房細動に対するカテーテルアブレーション術前に経食道心エコー図検査を施行された連続 633 症例である。中等度以上の弁膜症例、維持透析症例、ワルファリンによる抗凝固療法の未施行例、画質不良例を除外した。心エコー図装置は iE 33(Philips Medical Systems, Andover MA)を用い、左心耳の形態解析には三次元解析ソフト GI-3DQ(Philips Medical Systems, Andover MA)を用いた。三次元構築された左心耳から入口部面積、容積、長径、分葉数を計測した。他に CHADS₂ score を始めとする心源性脳塞栓のリスク因

子を測定し、左心耳内血栓形成の規定因子についての検討を行った。また、カテーテルアブレーション後に少なくとも1年以上、洞調律が維持されている症例においては経食道心エコー図検査を再度施行し、左心耳形態および機能の変化についての比較検討を施行した。

(結果)

633例中画像不良等の理由により69例(10.9%)を解析から除外し、564例を解析対象とした。564例中36例(6.4%)に左心耳内血栓を認めた。多重ロジスティック回帰分析ではCHADS₂ score (P=0.002)、もやもやエコー(P=0.02)、左房容積 (P=0.02)、左室駆出分画(P=0.01)、左心耳分葉数 (P<0.001)が左心耳内血栓の存在に関する独立した危険因子であった。低CHADS₂ score(0もしくは1点)の症例での解析においても同様に、左心耳分葉数は左心耳内血栓の独立した危険因子であった。左心耳内血栓を有する症例の多くは3以上の分葉構造を持ち(32/34, 94.4%)、分葉数が2以下の症例で血栓が認められたのはわずか2例であった(2/296, 0.7%)。また、血栓を有するリスクは分葉が2以下の症例と比較して、3である症例は8.6倍(OR 8.6, 95% CI 1.9-39.8, P=0.006)、4つ以上の症例は10倍(OR 10.0, 95% CI 2.2-42.1, P=0.004)、3つ以上の症例は9.2倍(OR 8.6, 95% CI 1.9-39.8, P=0.006)、リスクが高まるという結果であった。左心耳分葉数の増加に対応し、左心耳駆出血流速は減少し、もやもやエコーの強度は上昇する傾向を示した。また、術後1年以上洞調律が維持された46症例において、左心耳容積は有意に縮小し(7.4±2.9 ml to 6.7±2.6 ml, p<0.001)、左心耳駆出血流速も改善したが(38±19 ml to 44±19 ml, p=0.02)、左心耳分葉数はいずれの症例においても変化を認めなかった。

(考察)

左心耳分葉数のみならず、もやもやエコー強度、左室駆出分画、CHADS₂ scoreといった、これまでに左心耳内血栓との関連が報告されていた指標も有用な指標であることが確認された。しかし、左心耳分葉数はそれらの指標と比較しても多変量解析において血栓形成におけるオッズ比が最も高い血栓形成の予測指標であった。分葉構造の増加に伴ってより複雑化した左心耳は内部に血流鬱滞を引き起こすことで血栓形成のリスクを上昇させると考えられた。実臨床において心房細動患者における抗凝固療法の適応は、脳塞栓のリスクと抗凝固療法による出血のリスクの両者を考慮したうえで適応判断がなされている。本邦や欧米でのガイドラインにおいて、脳塞栓症のリスクが低い低CHADS₂ score(0もしくは1点)の症例や出血のリスクの高い症例においては必ずしも抗凝固療法が推奨されていない。本研究結果は脳塞栓症の低リスク症例、または出血リスクの高い症例における抗凝固療法のマネージメントにおいて有用な情報を与えると考えられた。また、洞調律化による左心耳のリバースリモデリングによっても左心耳の基本的形態は変化を認めず、左心耳形態は先天的特徴である可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は三次元経食道心エコー図で評価した左心耳形態と左心耳内血栓との関連を示した最初の論文である。経食道心エコー図検査はアブレーション治療の術前のルーチン検査として行われており、アブレーション治療を受ける全症例において左心耳内形態の評価が可能である。三次元経食道心エコー図検査により求めた左心耳分葉数を従来の指標と組み合わせることで血栓塞栓症のより詳細なリスク評価が可能となる重要な知見を提供した優れた業績と判断した。

平成 27 年 1 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。