

論文内容要旨

Association between Left Atrial Appendage Fibrosis and Thrombus Formation: A Histological Approach

(左心耳線維化と血栓形成の関係に関する組織学的
検討)

Journal of Cardiovascular Electrophysiology,
2022, in press.

主指導教員：中野 由紀子教授

(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理学)

副指導教員：石田 万里准教授

(医系科学研究科 心臓血管生理医学)

宮内 俊介

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

心房細動患者は脳梗塞リスクが健常者の5倍とされ、さらに心房細動に起因する脳梗塞は致死率が2.5倍高いとされる。非弁膜症性心房細動患者において、血栓の90%は左心耳に形成される。近年は心房細動カテーテルアブレーション治療の普及と、経皮的左心耳閉鎖デバイスの開発により左心耳血栓のマネージメントが一層注目されている。しかしながら、左心耳血栓の病態生理、リスク因子は十分に解明されていない。近年、心臓超音波を用いた研究成果から心房の構造的リモデリングと左心耳血栓の関連が示されているが、これまでに組織学的な検討はなされていない。本研究は心臓手術中に摘出した左心耳を用いて組織学的検討を行い、左心耳血栓に関連する因子を検出することを目的とした。

【方法】

1. 対象

2020年1月から2021年2月までの間に広島大学病院で左心耳切除を行った89名のうち、僧帽弁手術を受けた25例を除外した64例を対象とした。対象のうち、16例は手術前の経食道心臓超音波検査(TEE)で少なくとも一度左心耳血栓が検出された(左心耳血栓群)。対象のうち、これまでにTEEで左心耳血栓を指摘されたことがなく、術前TEEでも左心耳血栓を指摘できなかった症例(48例)を非左心耳血栓群とした。本研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得た上で(E-1931)、ヘルシンキ宣言を遵守して実施された。

2. 心臓超音波検査

全ての対象は術前1か月以内に経胸壁心臓超音波検査(TTE)および、TEEを受けた。TTEでは左室駆出率、左室拡張末期径、左房容積を計測した。TEEでは左心耳面積、最大入口部径、最大長軸径、左心耳流入血流を計測した。

3. 左心耳切除

適切な抗凝固療法にも関わらず、左心耳血栓または左心耳スラッジを形成した症例、または出血性合併症で抗凝固療法継続困難な心房細動症例に対しては胸腔鏡補助下左心耳切除術(ウルフ・オーツカ法)が実施された。その他の症例については、他の開心手術と同時に左心耳切除が実施された。

4. 組織学的検討

摘出した左心耳から10mm×10mmの切片を無作為に切り出し、ホルマリン固定した。パラフィン包埋後の組織から4.5 μ mの切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色および、アザン・マロリー染色を実施した。各切片を顕微鏡(12.5倍)で観察し、ランダムに1視野を抽出した。左心耳線維化をアザン・マロリー染色で線維化(青色)/線維化(青色)+健常心房筋(赤色)で定量化した。

【結果】

対象のうち、22例が心房細動のない患者(年齢69.4 \pm 10.4歳、男性68%)、16例が発作性心

房細動患者（年齢 74.1 ± 11.6 歳、男性 56%）、26 例が持続性心房細動または長期持続性心房細動患者（年齢 73.6 ± 7.0 歳、男性 73%）であった。臨床因子のうち、左心耳血栓群は非左心耳血栓群と比較して、持続性/長期持続性心房細動を有する症例が多く（100% vs. 52%, $P < 0.0001$ ）、NT-proBNP（1467 [689–2466] vs. 527 [282–1616], $P < 0.0001$ ）が高値であった。TTE/TEE のパラメーターのうち、左房容積（ 65.7 ± 20.7 vs. 47.8 ± 18.2 , $P = 0.002$ ）、左心耳入口部最大径（ 26.3 ± 4.2 vs. 22.2 ± 5.9 , $P = 0.001$ ）、左心耳最大長軸径（ 38.9 ± 3.3 vs. 31.6 ± 7.2 , $P = 0.0002$ ）は左心耳血栓群で大きかったが、左心耳流入血流は左心耳血栓群で有意に低下していた（ 16.6 ± 6.2 vs. 46.7 ± 17.8 , $P < 0.0001$ ）。

左心耳血栓群では非左心耳血栓群と比較して、左心耳線維化が進行していた（23.8% [14.8%–40.3%] vs. 6.5% [2.8%–13.2%], $P < 0.0001$ ）。持続性心房細動または長期持続性心房細動を有する症例のみで検討しても、同様の関連を認めた（24.8% [15.2%–40.3%] vs. 12.8% [7.4%–18.2%], $P = 0.002$ ）。

左心耳線維化と TEE の左心耳に関連するパラメーターを比較すると、左心耳線維化は左心耳入口部最大径（ $R = 0.309$, $P = 0.02$ ）、左心耳最大長軸径（ $R = 0.451$, $P = 0.0002$ ）と正に相関した一方、左心耳流入血流と負に相関していた（ $R = -0.576$, $P < 0.0001$ ）。

【考察】

左心耳構造の解剖学的複雑性から、磁気共鳴画像法や電極カテーテルを用いた voltage map などの臨床的モダリティーで左心耳線維化を評価することは困難であるとともに、左心耳血栓症例の左心耳組織収集の困難さから左心耳血栓形成症例の左心耳の組織学的特徴は解明されていなかった。本研究により、左心耳血栓を有する症例では左心耳組織の線維化が進行していることが世界で初めて証明された。心房筋線維化は電気的リエントリーの形成、心房細動の持続に関与しているとされる。また、本研究で左心耳線維化が左心耳機能低下に相関することも示され、心房線維化が Virchow の三徴の一つである左心耳血流うっ滞に関与していることが考えられる。今後の研究課題として、我々は左心耳局所の内皮障害や凝固能異常に着目した検討を現在実施している。サンプルサイズが小さいこと、非左心耳血栓症例も何らかの心疾患があることなどのリミテーションが存在するが、本研究は過去のあるいは今後の臨床的モダリティーを用いた研究を解釈する上で重要な科学的根拠となるものとする。