

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	宮内 俊介
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ① 2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授 池上 浩司	印	
審査委員	教授 吉栖 正生		
審査委員	准教授 藤井 輝久		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>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，心臓超音波検査を用いた研究により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ている。</p> <p>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 例のうち，僧帽弁手術を受けた 25 例を除外した 64 例が本研究の対象とされた。対象のうち，手術前の経食道心臓超音波検査（TEE）において少なくとも 1 回左心耳血栓が検出された 16 症例を左心耳血栓群，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 でも左心耳血栓が検出されなかった 48 症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ている。</p> <p>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，左房容積が計測された。TEE では左心耳面積，最大入口部径，最大長軸径，左心耳流入血流が計測された。</p> <p>対象のうち，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が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。切除された左心耳から 10 mm×10 mm の組織片が無作為に切り出され，ホルマリン固定された。パラフィン包埋後の組織から 4.5 μm 厚の切片が作成され，ヘマトキシリン・エオジン染色（赤色）および，アザン・マロリー染色（青色）が実施された。顕微鏡下（12.5 倍）で各切片からランダムに 1 視野が抽出され，アザン・マロリー染色陽性部位の面積を線維化面積とし，アザン・マロリー染色陽性部位とヘマトキシリン・エオジン染色陽性部位の合計面積を心筋面積として線維化率が定量された。心内膜および心筋中の血管領域を除外することで心筋層のみを定量にする配慮がなされていた。</p> <p>左心耳血栓群では，非左心耳血栓群と比較して有意な左心耳線維化の増加が観察</p>			

された(23.8% [14.8%-40.3%] vs. 6.5% [2.8%-13.2%], $P < 0.0001$)。本研究では更に、心房細動の有無や心房細動の持続性と左心耳線維化の関連が検討された。対象のうち、22例が心房細動のない患者(年齢 69.4 ± 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。発作性心房細動患者では、心房細動のない患者と比較して有意に左心房線維化が増加していた(10.5% [5.5%-17.9%] vs. 2.9% [2.0%-6.1%], $P = 0.005$)。持続性心房細動または長期持続性心房細動患者では、心房細動のない患者と比較してさらに有意に左心房線維化が増加していた(18.6% [12.1%-36.5%] vs. 2.9% [2.0%-6.1%], $P < 0.0001$)。

本研究では更に他の臨床因子や TTE および TEE の計測値を用いて解析が行われた。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 が高値となっていた(1467 [689-2466] vs. 527 [282-1616] pg/mL, $P < 0.0001$)。TTE および TEE の計測値のうち、左房容積(65.7 ± 20.7 vs. 47.8 ± 18.2 mL, $P = 0.002$)、左心耳入口部最大径(26.3 ± 4.2 vs. 22.2 ± 5.9 mm, $P = 0.001$)、左心耳最大長軸径(38.9 ± 3.3 vs. 31.6 ± 7.2 mm, $P = 0.0002$)はいずれも左心耳血栓群で有意に高値となる一方、左心耳流入血流は左心耳血栓群で有意に低値となっていた(16.6 ± 6.2 vs. 46.7 ± 17.8 cm/s, $P < 0.0001$)。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左心耳血栓群と非左心耳血栓群における線維化率を検討した結果においても、左心耳血栓群における有意な左心耳線維化の増加が観察された(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計測値を比較すると、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($R = -0.576$, $P < 0.0001$)。

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、これまで左心耳血栓形成症例の左心耳の組織学的特徴は解析されていなかった。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。これは心房筋線維化が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仮説に合致するものである。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示唆される。申請者は更なる研究発展を目指し、左心耳局所の内皮障害や凝固能異常に着目した検討を進めていた。

以上の結果から、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組織学的に証明された。本論文は、今後の臨床的モダリティを用いた研究を解釈する上で臨床的意義のある研究である。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。