

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	佐藤 広崇
学位論文題目			
<p>Left Atrial Volume Index as a Predictor for Large-Vessel Occlusion in Cardiogenic Cerebral Infarction: A Single Cohort Study (心原性脳主幹動脈閉塞の予測因子としての左房容積係数に関する単施設後方視的研究)</p>			
共著者名			
齊藤 仁十, 三井 宣之, 広島 寛, 澤田 潤, 赤坂 和美, 木下 学			
World neurosurgery (159巻 e79項-e83項 令和 4 年 3 月掲載)			
研究目的			
<p>抗凝固薬の進歩により一定の割合で心原性脳梗塞を予防することが可能となったものの、ひとたび心原性脳梗塞を発症した場合は重度の神経障害を後遺することが多い。左房径の拡大が心原性脳梗塞を発症する危険因子として報告されているが、胸郭の大きさによって左房径が制限されるため、左房径は個々人の体格による影響を受ける。最近になって左房容積を体表面積で割った左房容積係数が左房負荷をより正確に反映していると報告されはじめた。心原性脳梗塞患者は左房容積係数が高値を示すとされ、心原性脳梗塞を同定するにあたり、同係数の有用性が注目されている。</p> <p>主幹動脈閉塞の有無は心原性脳梗塞患者の予後を決定づける重要な要素であるが、主幹動脈閉塞の有無と左房容積係数の関係は明らかになっていない。本研究の目的は心原性脳主幹動脈閉塞の予測因子としての左房容積係数の有用性を単施設後方視的研究で検討することである。</p>			
材 料 ・ 方 法			
<p>2015 年 1 月から 2020 年 7 月まで旭川医科大学病院で入院加療した前方循環（内頸動脈及び中大脳動脈域）に病変を有する心原性脳梗塞患者を対象とした。カルテ記録から次に記す臨床情報を渉猟した：年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙歴、高血圧、心不全、糖尿病の加療歴、抗凝固薬及び抗血小板薬の内服歴、心房細動 (AF) の有無、入院時の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)。TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 分類に基づいて心原性脳梗塞を診断した。</p>			

2015年1月から2020年7月の間に169人の患者が心原性脳梗塞と診断され旭川医科大学病院で入院加療した。この169人のうち45人は本研究に必要なデータが不足しており、6人が主幹動脈閉塞後の再開通が疑われた。これら合計51人を本研究での検討から除外し最終的に118人について解析を進めた。

主幹動脈閉塞 (Large vessel occlusion: LVO) の定義は内頸動脈閉塞及び中大脳動脈のM1ならびにM2領域の閉塞と定義した。主幹動脈閉塞の有無はMRIによって判定した。1名はペースメーカーを使用しておりMRIが施行できなかったため、CT angiographyによって主幹動脈閉塞の有無を判定した。

心エコー検査によって左室駆出率 (Ejection fraction: EF)、左房径 (Left atrial dimension: LAD)、左房容積 (Left atrial volume: LAV)、左房容積指数 (Left atrial volume index: LAVI) を評価した。心エコー検査は全て循環器内科医師又はエコー検査部門の専門技師によって施行された。

統計解析はGraphPad Prism 5を使用した。本研究ではp値が<0.05である場合に統計学的有意差があると定義した。

成 績

解析した118人のうち男性が57人、女性が61人であった。平均年齢 (±標準偏差) は75.9 (±10.1) 歳であった。BMIの平均値 (±標準偏差) は22.4 (±3.4)、喫煙歴者は35人 (30%)、高血圧の既往者は66人 (56%)、心不全の既往者は33人 (28%)、糖尿病の既往者は35人 (30%)、抗凝固薬内服患者は31人 (26%)、NIHSSは中央値 (四分位範囲) で11.5 (3.0–21.8) であった。心エコーの検査項目はいずれも中央値 (四分位範囲) でEFが60.0 (53.0–64.0)、LADが40.0 (37.0–45.0)、LAVが84.0 (63.3–106.0)、LAVIが55.0 (39.3–69.8) であった。LVOと診断された患者 (LVO群) は70人 (59%) であり、その内訳は内頸動脈閉塞19人 (16%)、M1閉塞26人 (22%)、M2閉塞25人 (21%) であった。

LVO群とその他 (non-LVO) 群の2群間で比較検討した。単変量解析で年齢、性別、BMI、喫煙歴、高血圧、心不全加療歴、糖尿病、抗凝固薬の内服、AFの有無、EF、LAD、LAVにおいて2群間で有意な差を認めなかった。NIHSS ($p<0.01$) とLAVI ($p=0.02$) のみ2群間で有意差を認めた。

AFの有無、LAD、LAVIを説明変数として2群間での多変量解析をおこなった。その結果LAVI ($p=0.01$) のみLVO発症との関連性を認めた。

考 案

本研究からLAVIのLVOの予測因子としての有用性が示唆された。体格の個人差がLADやLAVがLAVIよりもLVOとの関連性が乏しくなった理由と考えられる。LADやLAVは胸部の大きさによって解剖学的に一定の制限をうけるため、左房径値や左房体積値は各個

人の体格の影響を受ける可能性がある。そのため、LADやLAVが左房負荷を正確に反映できていないことが懸念される。LAVIはLAVを体表面積で除した評価値であるため、体格の個人差が補正された上での左房体積を求めている。このような背景から、LAVIは左房負荷をLADやLAVより正確に反映していると考えられる。

心原性脳梗塞は左房内での血栓形成が主たる原因と考えられており、血液のうっ滞が左房内血栓の形成に大きく関与していると報告されている。本研究結果を踏まえるとLAVI高値は左房内で血液がうっ滞しやすい環境を捉えており、そのためLAVI高値とLVO発症に関連性が見出されたと考えられる。

高齢者を含めた多くの患者が心原性脳梗塞予防を目的に新規抗凝固薬の処方を受けているが、外科的処置などを理由に内服の中断を余儀なくされる場合もしばしばある。抗凝固薬の内服中断による脳梗塞発症率は0.8%であり、そのうちの25%が重度の後遺症を残すと報告されている。心原性脳梗塞の中でも本研究で注目したLVOは最も重度の後遺症を認めるものであり、LVO発症を予測できる臨床的指標が求められている。本研究は心原性脳梗塞を発症するリスクを有する患者群の中からLVOを発症する高危険群を同定する上でLAVIが有用であることを示唆しており、多施設による大規模研究によってその妥当性が検証されることが期待される。

結 論

体格の個人差に依存することはなく左房負荷を反映する指標と考えられるLAVIはLVO発症の予測因子として有用である可能性がある。




引 用 文 献

- 1) Tullio MRD, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999;30: 2019-2024.
- 2) Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Ep Europace*. 2017; 20:33-42.
- 3) Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left atrial volume index is associated with cardioembolic stroke and atrial fibrillation detection after embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2019; 50:1997-2001.

参 考 論 文

- 1) Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left atrial volume index is associated with cardioembolic stroke and atrial fibrillation detection after embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2019;50: 1997-2001.
- 2) Biteker M, Kayatas K, Basaran O, Dogan V, Ozlek E, Ozlek B. The Role of Left Atrial Volume Index in Patients with a First-ever Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:321-326

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	佐藤 広崇
審査委員長			橋岡 禎征 
審査委員			藤谷 幹浩 
審査委員			西條 泰明 
学位論文題目			
Left Atrial Volume Index as a Predictor for Large-Vessel Occlusion in Cardiogenic Cerebral Infarction: A Single-Center Cohort Study (心原性脳主幹動脈閉塞の予測因子としての左房容積係数に関する単施設後方視的研究) 掲載雑誌: World Neurosurgery (令和4年3月掲載)			
(審査評価・結果のみとし、800字以内で提出すること。)			
<p>心原性脳梗塞がひとたび発症すると、重度な神経障害が高頻度で後遺症として残遺する。左房径の拡大が心原性脳梗塞発症の危険因子として知られているが、左房径は胸郭の大きさによってその径長が制限され、個人の体格に大きく影響されてしまう。そこで佐藤氏は心原性脳主幹動脈閉塞発症の予測因子として体表面積を加味した左房容積係数に着目した。佐藤氏は当院単施設で診療を行った心原性脳梗塞患者 169 人を対象に、心原性脳主幹動脈閉塞の予測因子としての左房容積係数の有用性を、後方視的検討を単変量および多変量解析を用いて詳細に行った。その結果、左房容積係数が心原性脳主幹動脈閉塞発症の有意な危険因子であることを証明するに至った。本研究成果は、実臨床で実践・応用できる可能性が非常に高く、予防医学の観点からも意義の大きい新知見である。</p> <p>各審査委員によって実施された試問では、背景、着想、研究デザインから結果の考察まで幅広い質問・意見が出たが、適切な回答がなされた。1月24日に実施された博士論文発表会では、試問で出た意見も取り入れながら、明瞭な発表がなされた。質疑応答においても豊富な関連知識に基づいて的確な回答がなされた上、多機関共同研究への発展準備状況や臨床面での今後の展望も述べた。</p> <p>以上より、本審査委員会は佐藤氏が本学博士号(医学)を授与するのにふさわしい、十分な学識を有すると判断した。</p>			