

急性期脳梗塞の洞調律患者における左房径拡大と 発作性心房細動の検討

藤井 修一^{1)2)*} 芝崎 謙作²⁾ 井口 保之²⁾ 坂井健一郎²⁾ 木村 和美²⁾

要旨：急性期脳梗塞患者における発作性心房細動 (pAF) と左房 (LA) 径の関連について検討した。対象は発症 24 時間以内の脳梗塞で、入院中に経胸壁心臓超音波検査で LA 径を計測しえた 292 症例。LA 径は持続性心房細動 (cAF) 群 77 例、発作性心房細動 (pAF) 群 32 例、非 AF 群 183 例の順に大きかった (中央値 4.7 vs 4.1 vs 3.5cm, $p < 0.001$)。pAF 群と非 AF 群を識別する至適 LA 径は 3.8cm (感度 68.8%, 特異度 73.8%) であった。多変量解析では NIHSS スコア ≥ 8 と LA 径 ≥ 3.8 cm, 僧帽弁疾患が発作性心房細動の独立した関連因子であった。急性期脳梗塞の洞調律患者において LA 径の拡大した症例は、pAF の存在を考慮する必要がある。

(臨床神経, 49 : 629—633, 2009)

Key words : 発作性心房細動, 左房径, 急性期脳梗塞

はじめに

心房細動による脳塞栓症は脳梗塞全体の 20~25% を占めるとされる¹⁾。心房細動 (atrial fibrillation : AF) は発作性、持続性にかかわらず脳塞栓症を発症する危険性が高い²⁾。抗凝固療法をおこなうことによって脳塞栓症の予防をすることができるため、心房細動を診断する意義は大きい³⁾。ゆえに急性期脳梗塞の洞調律患者において発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation : pAF) を検出する意義は重要である。

近年、心房細動の関連因子として、年齢、男性、肥満、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、心不全、僧帽弁疾患、左房拡大などが挙げられている^{4)~9)}。急性期脳梗塞患者において心房細動と左房径の関連を検討した報告はない。

今回急性期脳梗塞患者において、左房径と発作性心房細動の関連について検討をおこなった。

対象と方法

2006 年 6 月から 2008 年 4 月までに川崎医科大学脳卒中医学教室に入院した発症 24 時間以内の急性期脳梗塞で、入院中に経胸壁心臓超音波検査で左房径を計測しえた患者について後ろ向きに検討した。全例入院時に 12 誘導心電図を施行した。入院時の心電図で心房細動 (atrial fibrillation : AF) をみとめる、あるいは持続性 AF の既往があるばあいは chronic AF (cAF) 群、無いばあいは洞調律 (normal sinus rhythm :

NSR) 群とした。さらに、NSR 群において、入院後モニター心電図あるいは 24 時間ホルター心電図で新たに発作性 AF が検出されたばあいは、または発作性 AF の既往があるばあいは paroxysmal AF (pAF) 群、検出されなかったばあいは非 AF 群とした。全例 CT あるいは MRI を施行し、脳卒中専門医が脳梗塞と診断した。年齢、性別、body mass index (BMI)、血管系危険因子 (高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫煙)、心筋梗塞の既往、脳梗塞の既往の有無、入院時 National institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア¹⁰⁾、左房径、左室駆出率 (ejection fraction : EF)、僧帽弁疾患、肥大型心筋症、高感度 C-reactive protein (CRP)、D-dimer 値について検討した。

血管系危険因子は以下の通り評価した。高血圧 (降圧薬の服用、脳梗塞発症前もしくは 2 週間後に収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上と定義する)、糖尿病 (経口血糖降下薬の服用やインスリンの使用、空腹時血糖 126mg/dl 以上、glycosylated hemoglobin 6.4% 以上と定義する)、高コレステロール血症 (高コレステロール血症治療薬の服用、総コレステロール 220mg/dl 以上と定義する)、喫煙 (3 カ月以内の喫煙歴と定義する)。経胸壁心臓超音波検査は SONOS 7500 (Philips) をもちい計測した。アメリカ心エコー学会の推奨にしたがい、左房径は傍胸骨長軸像で収縮末期に前後径が最大となるところで leading-edge-to-leading-edge により計測した¹¹⁾。また駆出率は心尖部四腔断面像で Method of disks をもちいて計測した。Ejection fraction (EF) の低下は 55% 以下と定義した。僧帽弁疾患はカラードプラ法にて僧帽弁逆

*Corresponding author: 川崎医科大学脳卒中医学教室 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577]

¹⁾鏡野町国民健康保険病院内科

²⁾川崎医科大学脳卒中医学教室

(受付日 : 2009 年 7 月 24 日)

Table 1 Baseline Characteristics of patients with NSR and cAF group.

	NSR n = 215	cAF n = 77	p value
Age, years	74.0 (64.0-81.0)	78.0 (72.0-84.0)	< 0.001
Male	138 (64.2)	38 (49.3)	0.022
Vascular risk factors			
Hypertension	139 (64.7)	54 (70.1)	0.384
Diabetes mellitus	59 (27.4)	24 (31.2)	0.534
Hypercholesterolemia	62 (28.8)	10 (13.0)	0.004
Smoking	111 (51.6)	29 (37.7)	0.035
Past history			
Myocardial infarction	26 (12.1)	3 (3.9)	0.039
Cerebral infarction	47 (21.9)	26 (33.8)	0.038
NIHSS score	6.0 (2.0-14.0)	12.0 (4.0-18.3)	< 0.001
Left atrial size, cm	3.7 (3.3-4.4)	4.7 (4.1-5.0)	< 0.001
EF < 55%	24 (11.2)	14 (18.2)	0.153
Mitral valvular disease	92 (42.8)	56 (72.7)	< 0.001
Hypertrophic cardiomyopathy	2 (0.9)	4 (5.2)	< 0.001
BMI	22.8 (20.5-25.2)	21.5 (19.4-23.3)	0.004
CRP, mg/dl	0.10 (0.05-0.27)	0.12 (0.06-0.46)	0.129
D-dimer, µg/ml	0.7 (0.5-2.0)	1.4 (0.5-2.8)	0.003

Data were median (interquartile range) or number (%). NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, EF; Ejection Fraction, BMI; Body mass index, CRP; C-reactive protein

流症と狭窄症、機械弁のいずれかをみとめたものとした。肥大型心筋症は心筋症のガイドライン¹²⁾に準じて診断した。

始めに、NSR群とcAF群の2群間の臨床背景と左房径について比較検討した。さらにNSR群を非AF群とpAF群にわけて臨床背景と左房径について比較した。2群間の比較はchi-square検定とMann-Whitney U検定をもちいて解析した。非AF群とpAF群を識別する各連続変数の至適cut-off値をreceiver operating characteristics (ROC) 曲線をもちいて求めた。単変量解析で $p < 0.1$ の因子、従来指摘されているAFの関連因子^{4)~9)}、ROC曲線で解析した各連続変数の至適値を独立因子として、多変量解析をおこなった。 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。統計処理ソフトはStat View 5.0とSPSS (version 11)をもちいた。

結 果

急性期脳梗塞292例が登録された。平均年齢は 72.1 ± 12.2 歳、男性は193人(66%)、入院時NIHSSスコアは 8.5 ± 7.8 、発症から来院までの時間は 7.6 ± 6.6 時間であった。NSR群は215例(73.6%)、AF群は77例(26.4%)であった。NSR群に対し24時間ホルター心電図を209例(97.2%)に施行した(平均1.1回)。

NSR群とcAF群の背景因子の比較についてTable 1に示す。年齢(中央値(interquartile range : IQR)74.0(64.0~81.0) vs. 78.0 (72.0~84.0) 歳, $p < 0.001$)、脳梗塞の既往(21.9% vs. 33.8%, $p = 0.038$)、入院時NIHSSスコア(6.0 (2.0~14.0) vs. 12.0 (4.0~18.3), $p < 0.001$)、左房径(3.7 (3.3~4.4) vs. 4.7 (4.1~5.0) cm, $p < 0.001$)、D-dimer(0.7 (0.5~2.0) vs. 1.4(0.5~2.8)µg/ml, $p = 0.003$)、僧帽弁疾患(42.8% vs. 72.7%,

$p < 0.001$)、肥大型心筋症(0.9% vs. 5.2%, $p < 0.001$)はcAF群に有意に高かった。男性(64.2% vs. 49.3%, $p = 0.022$)、高コレステロール血症(28.8% vs. 13.0%, $p = 0.004$)、喫煙(51.6% vs. 37.7%, $p = 0.035$)、心筋梗塞の既往(12.1% vs. 3.9%, $p = 0.039$)、BMI(22.8(20.5~25.2) vs. 21.5(19.4~23.3), $p = 0.004$)はNSR群において有意に高かった。その他2群間で差はみられなかった。

NSR群を非AF群とpAF群に分けて、背景因子を検討した(Table 2)。年齢(72.0(61.0~78.0) vs. 74.5(66.5~85.0) 歳, $p = 0.022$)、入院時NIHSSスコア(3.0(1.0~9.0) vs. 12.5(5.5~19.5), $p < 0.001$)、左房径(3.5(3.1~3.8) vs. 4.1(3.6~4.5) cm $p < 0.001$)、僧帽弁疾患(38.8% vs. 65.6%, $p = 0.005$)、D-dimer(0.6(0.5~1.5) vs. 2.1(0.8~3.2) µg/ml, $p < 0.001$)はpAF群で有意に高値であった。一方で、糖尿病(30.0% vs. 12.5%, $p = 0.04$)は非AF群に多かった。男性(66.1% vs. 53.1%, $p = 0.157$)、高血圧(66.1% vs. 56.3%, $p = 0.281$)、高コレステロール血症(30.0% vs. 21.9%, $p = 0.346$)、喫煙(53.6% vs. 40.6%, $p = 0.177$)、心筋梗塞の既往(5.5% vs. 9.4%, $p = 0.392$)、脳梗塞の既往(22.4% vs. 18.8%, $p = 0.644$)、EF<55%(10.9% vs. 14.3%, $p = 0.663$)、BMI(23.0 vs. 21.8, $p = 0.317$)、CRP(0.10(0.05~0.23) vs. 0.13(0.05~0.36) mg/dl, $p = 0.547$)、肥大型心筋症(1.1% vs. 0%, $p = 0.656$)は有意差をみとめなかった。左房径は、cPA群、pAF群、非AF群の順に大きかった(中央値4.7 vs. 4.1 vs. 3.5cm, $p < 0.001$) (Fig. 1)。

非AF群とpAF群を区別する至適年齢、NIHSSスコア、左房径、D-dimerについてROC曲線をもちいて解析した。結果、至適値は年齢73.5歳(感度59.4%、特異度56.3%)、NIHSSスコア7.5(68.8%、69.9%)、左房径3.8cm(68.8%、73.8%)、D-dimer 0.95µg/ml(62.5%、62.8%)であった。

Table 2 Baseline Characteristics of Patients with non-AF and pAF group.

	non-AF n = 183	pAF n = 32	p value
Age, years	72.0 (61.0-78.0)	74.5 (66.5-85.0)	0.022
Male	121 (66.1)	17 (53.1)	0.157
Vascular risk factors			
Hypertension	121 (66.1)	18 (56.3)	0.281
Diabetes mellitus	55 (30.0)	4 (12.5)	0.040
Hypercholesterolemia	55 (30.0)	7 (21.9)	0.346
Smoking	98 (53.6)	13 (40.6)	0.177
Past history			
Myocardial infarction	10 (5.5)	3 (9.4)	0.392
Cerebral infarction	41 (22.4)	6 (18.8)	0.644
NIHSS score	3.0 (1.0-9.0)	12.5 (5.5-19.5)	< 0.001
Left atrial size, cm	3.5 (3.1-3.8)	4.1 (3.6-4.5)	< 0.001
EF < 55%	20 (10.9)	4 (14.3)	0.663
Mitral valvular disease	71 (38.8)	21 (65.6)	0.005
Hypertrophic cardiomyopathy	2 (1.1)	0 (0)	0.656
BMI	23.0 (20.5-25.3)	21.8 (19.9-23.9)	0.317
CRP, mg/dl	0.10 (0.05-0.23)	0.13 (0.05-0.36)	0.547
D-dimer, $\mu\text{g/ml}$	0.6 (0.5-1.5)	2.1 (0.8-3.2)	< 0.001

Data were median (interquartile range) or number (%).

NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, EF; Ejection Fraction,

BM; Body mass index, CRP; C-reactive protein

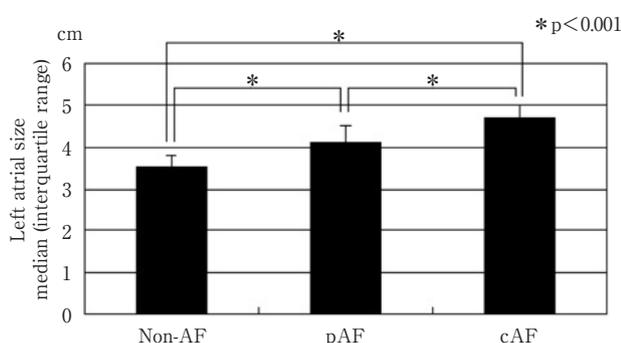


Fig. 1 Comparison of left atrial size among the groups.

The median of LA size of the cAF group was the highest, followed by the pAF group and the non-AF group.

多変量解析の結果、左房径 $\geq 3.8\text{cm}$ (オッズ比 (OR) 8.882, 95% 信頼区間 (CI) 3.238~24.268, $p < 0.001$), NIHSS スコア ≥ 8 (OR 4.399, 95% CI 1.701~11.378, $p = 0.002$), 僧帽弁疾患 (OR 4.677, 95% CI 1.720~12.720, $p = 0.003$) が pAF の独立した関連因子であった (Table 3).

考 察

本研究は、急性期脳梗塞患者における心房細動と左房径の関連について検討した。結果、①左房径は cAF 群, pAF 群, 非 AF 群の順に大きい, ② NSR 群において 3.8cm 以上の左房径拡大は pAF の独立した関連因子であることがわかった。

心房細動の発生・維持には電気的リモデリングと構造的リモデリングの両者が起因していると考えられている¹³⁾。心房細動が数時間持続すると、イオンチャンネルを構成する蛋白

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for probability of pAF.

	OR	95%CI	p value
Age ≥ 74 years	0.638	0.222-1.833	0.404
Male	0.788	0.306-2.033	0.622
Hypertension	0.507	0.180-1.424	0.197
Diabetes mellitus	0.312	0.086-1.141	0.078
Previous myocardial infarction	1.452	0.221-9.555	0.698
NIHSS score ≥ 8	4.399	1.701-11.378	0.002
Left atrial size $\geq 3.8\text{cm}$	8.882	3.238-24.268	< 0.001
Mitral valvular disease	4.677	1.720-12.720	0.003
D-dimer $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$	2.587	0.921-7.271	0.071

NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, EF; Ejection Fraction

に変化が生じてくる。不応期が短縮し、伝導が遅延してくるとリエントリーが形成されやすくなる。このように、心房筋に電気生理学的変化が生じることを電気的リモデリングと呼ぶ。さらに数週間心房細動が持続すると、これらの電気生理学的変化に加えて心房の拡張や繊維化などの構造的変化も加わり、最終的に慢性心房細動に移行すると考えられている。これらの心房筋の解剖学的変化を構造的リモデリングと呼ぶ。心房細動の持続時間が長いほどリモデリングがおり、左房径が拡大すると考えられる。Sanfilippo ら¹⁴⁾は、器質的心疾患を除外した症例で AF と左房拡大の関連について報告している。本研究では、急性期脳梗塞患者において非 AF 群とくらべて pAF 群で有意に左房拡大をみとめた。それゆえに、入院時に洞調律であっても左房拡大をみとめれば、pAF が存在する可能性が高い。

急性期脳梗塞患者において左房拡大と AF の関連を示した

報告はわれわれが検索しえたかぎりではない。左房径と AF の関連について、Psaty ら⁵⁾は community-based cohort 研究で左房拡大が AF の独立した関連因子であると報告している。Di Tullio ら¹⁵⁾は、AF 患者において左房拡大は脳梗塞のリスクになると述べている。また、Corbalán ら¹⁶⁾は pAF 患者において左房拡大は血栓塞栓症の独立した関連因子であると報告している。それゆえに、左房拡大をみとめる症例では pAF が存在する可能性があるのみならず、塞栓症を発症するリスクも考えられる。

急性期脳梗塞患者において、pAF を検出するのに現在もっとももちいられている検査法は 24 時間 Holter ECG であり、新規 AF は約 5% 検出されると報告されている¹⁷⁾。より長い期間の心電図モニターの研究では、更に AF が 7.7% (平均測定時間 70.1 時間)¹⁸⁾、5.7% (159 時間)¹⁹⁾検出されると報告され、24 時間 Holter ECG のみでは見逃す症例があると指摘されている。ただし長期間心電図モニターを全例おこなうことは困難であり、pAF の可能性が高い症例に対しておこなうのが望ましい。本研究では、3.8cm 以上の左房拡大を有する患者では、pAF が 30% と高率に検出された。それゆえに、経胸壁心臓超音波検査で 3.8cm 以上の左房拡大をみとめたばあいは、24 時間 Holter ECG をくりかえしおこなう、あるいは長期間の心電図モニターをおこなうべきである。

本研究の limitation は、後ろ向き研究であり当科に入院した急性期脳梗塞患者全例に経胸壁心臓超音波検査を施行しているわけではなく、経胸壁心臓超音波検査をおこなった患者の選択にバイアスがかかった可能性がある。また経胸壁心臓超音波検査を施行した期間が一定でない。今後入院直後に経胸壁心臓超音波検査をおこない、左房径と pAF の関連について前向きに検討する必要がある。またホルター心電図を平均 1.1 回おこなっているが、それでも pAF を見逃している可能性が否定できない。

結 語

入院時 NSR の急性期脳梗塞患者において、3.8cm 以上の左房拡大は pAF の独立した関連因子であった。左房拡大をみとめるばあいは、ホルター心電図をくりかえしおこなう、あるいは長期間モニター心電図を施行し、pAF を検索すべきである。

文 献

- 1) Hart RG: Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003; 349: 1015—1016
- 2) Inoue H, Atarashi H: Risk factors for thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 86: 852—855
- 3) Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ: Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation. Implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial.

- Stroke 2004; 35: 948—951
- 4) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840—844
- 5) Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455—2461
- 6) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N—9N
- 7) Wang TJ, Parise H, Levy D, et al: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471—2477
- 8) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476—484
- 9) Frost L, Hune LJ, Vestergaard P: Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005; 118: 489—495
- 10) Lyden P, Brott T, Tilley B, et al: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994; 25: 2220—2226
- 11) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440—1463
- 12) 穂積健之, 吉川純一: 肥大型心筋症. 心筋症 診断の手引きとその解説, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症調査研究班. 北畠 顕, 友池仁暢 編, かりん舎, 北海道, 2005, pp 37—50
- 13) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954—1968
- 14) Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al: Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792—797
- 15) Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al: Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 1999; 30: 2019—2024
- 16) Corbalán R, Arriagada D, Braun S, et al: Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fib-

- rillation. *Am Heart J* 1992; 124: 149—153
- 17) Liao J, Khalid Z, Scallan C, et al: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke. A systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935—2940
- 18) Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, et al: Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 194—199
- 19) Schuchert A, Behrens G, Meinertz T: Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1082—1084

Abstract

Relationship between left atrial size and paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke

Shuichi Fujii, M.D.¹⁾²⁾, Kensaku Shibazaki, M.D.²⁾, Yasuyuki Iguchi, M.D.²⁾,
Kenichiro Sakai, M.D.²⁾ and Kazumi Kimura, M.D.²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kagamino Hospital

²⁾Department of Stroke Center, Kawasaki Medical School

We investigated the relationship between paroxysmal atrial fibrillation (pAF) and left atrial (LA) size in patients with acute ischemic stroke. Between June 2006 and April 2008, we retrospectively enrolled 292 patients with acute ischemic stroke within 24 hours of onset, who measured LA size by transthoracic echocardiography. The patients were classified according to the presence or absence of chronic AF on admission (cAF and normal sinus rhythm (NSR) group). The NSR group was subdivided based on the pAF (pAF and non-AF group). We compared LA size among each groups. Furthermore in the NSR group, the factors associated with pAF were investigated by multivariate logistic regression analysis.

Among the enrolled patients, cAF (cAF group) had 77 (26.4%), pAF (pAF group) had 32 (11.0%) and non-AF group was 183 (62.7%). The median of LA size of the cAF was highest (4.7 cm), followed by the pAF group (4.1 cm) and the non-AF group (3.5 cm) ($p < 0.001$). Median age (72.0 for the non-AF group vs. 74.5 years for the pAF group, $p < 0.001$), NIHSS score on admission (3.0 vs. 12.5, $p < 0.001$), D-dimer (0.6 vs. 2.1 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.003$), LA size (3.5 vs. 4.1 cm, $p < 0.001$) were higher in the pAF group than in the non-AF group. The optimal cut-off value, sensitivity and specificity of LA size to distinguish pAF from non-AF were 3.8 cm, 68.6% and 73.8%, respectively. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that a NIHSS score of ≥ 8 (odds ratio [OR], 4.399; 95% confidence interval [CI], 1.701 to 11.378, $p = 0.002$), LA size of ≥ 3.8 cm (OR, 8.882; 95% CI, 3.238 to 24.268, $p < 0.001$) and mitral valvular disease (OR, 4.677; 95% CI, 1.720 to 12.720, $p = 0.003$) were independent factors associated with pAF. We should consider the presence of pAF when LA size is over 3.8 cm in acute ischemic stroke patients with sinus rhythm.

(*Clin Neurol*, 49: 629—633, 2009)

Key words: paroxysmal atrial fibrillation, left atrial size, acute ischemic stroke