

Prevalence and characteristics of
transesophageal echocardiography-related
esophageal mucosal injury in patients with
atrial fibrillation who underwent pulmonary
vein isolation

(肺静脈隔離術を施行した心房細動患者における経
食道心エコー図検査による食道粘膜障害の頻度と危
険因子に関する検討)

氏名 小室 あゆみ

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 器官病態内科学講座

令和4年 4月

目次

第1章	要旨.....	3
第2章	研究の背景.....	3
第3章	目的.....	4
第4章	研究方法.....	4
4-1	対象患者.....	4
4-2	データの収集.....	4
4-3	経食道心エコー図検査.....	4
4-4	肺静脈隔離 (PVI).....	5
4-5	コンピュータ断層撮影 (CT) 評価.....	5
4-6	プロトンポンプ阻害剤 (PPI) の投与.....	5
4-7	上部消化管内視鏡検査 (EGD).....	5
4-8	EMI の定義.....	5
4-9	統計処理.....	6
第5章	結果.....	6
5-1	本研究における患者背景.....	6

5-2	TEE の特徴.....	9
5-3	上部消化管内視鏡検査所見	9
5-4	TEE 関連 EMI の危険因子.....	11
第 6 章	考察.....	12
6-1	TEE 関連の EMI の有病率.....	12
6-2	TEE 関連 EMI の危険因子.....	13
6-3	PVI を受けた患者の EMI	13
6-4	PVI 前の LA・LAA 血栓検出における TEE の有効性、および造影 CT 遅延相を含む他のモダリティの可能性	14
6-5	本研究の限界	14
第 7 章	結語.....	15
第 8 章	謝辞.....	15
第 9 章	参考文献.....	15

第1章 要旨

背景：経食道心エコー図検査（TEE）は、心房細動（AF）に対する肺静脈隔離術（PVI）前の左心房（LA）および左心耳（LAA）における血栓の有無の評価を行うゴールドスタンダードな検査である。TEEは比較的安全とされているが、近年PVIに先行するTEEが食道粘膜損傷（EMI）を引き起こす可能性があることが報告された。

目的：PVIを施行したAF患者におけるTEE関連EMIの発生率とその危険因子を検討すること。

方法と結果：3D TEEプローブを用いた術前TEEと術後上部消化管内視鏡検査を受けたPVI患者262人を対象とした。TEE関連EMIは16人（6.1%）の患者（18病変）、PVI関連EMIは5人（1.9%）の患者（8病変）で認められた。TEE関連EMIは上部食道の右側と中部食道の左前側で多く認められた。1人の患者で軽度の胸部違和感を認めた。多変量解析では、高齢はTEE関連EMIの独立した危険因子であった（オッズ比1.08、95%信頼区間1.01-1.16； $P = 0.0274$ ）。

結語：3D TEEプローブによるTEE関連EMIは、PVI施行患者の6.1%で認められ、高齢であることはTEE関連EMIの危険因子であった。これらの所見から、特に高齢患者においては、LA・LAAにおける血栓評価として他の画像診断を考慮する必要があるかもしれない。

第2章 研究の背景

経食道心エコー検査（TEE）は、その開発から40年以上が経過し、心臓弁膜症や先天性心疾患といった構造的な心疾患の診断、心大血管手術における術中モニタリングなど、日常診療において不可欠な検査である[1-3]。心房細動（AF）の診療においても、特に肺静脈隔離術（PVI）前の左心房（LA）および左心耳（LAA）の血栓の検出にTEEは重要な役割を果たしている[4]。近年では、2次元（2D）TEEプローブよりもやや大きい、高画質・高精度の3次元（3D）プローブが一般的に使用されている[5]。

TEEは一般的には比較的安全とされているが、半侵襲的な検査でありTEEプローブの挿入と操作は、中咽頭や食道、胃損傷を引き起こす可能性がある[6]。最近の報告では、PVIを施行したAF患者の食道損傷は高周波カテーテルアブレーションによるものではなく、PVIに先行するTEE中に発生する可能性が指摘されている[7]。PVI関連の食道損傷の発生率と危険因子はすでに報告されているが[8、9]、PVIを施行したAF患者におけるTEE関連の食

道損傷の発生率と危険因子に関する報告はほとんどない。

第3章 目的

PVI を施行した AF 患者における TEE 関連の食道粘膜損傷 (EMI) の発生率とその危険因子を検証する。

第4章 研究方法

4-1 対象患者

本研究は単施設後ろ向き研究であり、PVI を受けた計 262 人の AF 患者を対象とした。山口大学附属病院で 2018 年 1 月から 2020 年 12 月の間に初回 PVI を受けた計 285 人の連続した AF 患者のうち、術前 TEE または術後上部消化管内視鏡検査 (EGD) を受けなかった 23 人を除外し、合計 262 人の患者について検討を行った。

EGD は、別の臨床試験 (承認番号 H30-094) で PVI による食道合併症の頻度を調査するために実施された。TEE または EGD を受けなかった 23 人の患者のうち、7 人は食道手術の既往や食道静脈瘤といった TEE 禁忌症例であった。

この研究は山口大学医学部附属病院の倫理審査委員会によって承認された (承認番号 2021-051、<http://ccr.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/information/>)。インフォームドコンセントはオプトアウト形式で行った。

4-2 データの収集

血液検査、心エコー図検査、CT などのデータは、患者の診療録から収集した。

4-3 経食道心エコー図検査

2D および 3D TEE による LA・LAA における血栓のスクリーニング、心臓弁膜症のスクリーニングを施行した。3D TEE プロブは、プロポフォルによる鎮静の有無にかかわらず十分に咽頭麻酔を行った上で挿入された。検査には Philips EPIQ 7 (X8-2t; Philips Healthcare, Best, Netherlands) のマルチプレーン成人用 TEE プロブを使用した。検査

時間は、TEE プローブの挿入から抜去までの時間と定義した。

4-4 肺静脈隔離術 (PVI)

高周波、クライオバルーン、ホットバルーン、およびレーザーバルーンのアブレーションについては、以前報告されているように施行した[10-13]。PVI は透視ガイダンスの下で施行された。食道温は、食道温プローブ (Esophastar、日本ライフライン) を使用してモニタリングした。

4-5 コンピュータ断層撮影 (CT) 評価

心臓CTは、デュアルソーススキャナー (SOMATOM Force; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) を使用した。LA のレベルでの食道の位置は、右側、中央、左側、および左後方 (食道が胸椎の左側に位置する) の4つのグループに分類した。

4-6 プロトンポンプ阻害剤 (PPI) の投与

抗凝固療法は消化管出血のリスク増加と関連していることが一般的に知られており、PPI は消化管出血リスクを低下させる可能性がある[14]。PPI はPVI 前に主治医の裁量で、消化管出血の予防または胃食道逆流症 (GERD) などの消化器疾患に対して処方された。PPI による治療がすでに開始されている場合は PPI を継続し、開始されていない場合は PVI 当日の夜から開始し 1~3 か月間投与した。

4-7 上部消化管内視鏡検査 (EGD)

すべての患者は、PVI 後 3 日以内に EGD を施行した。EGD は経験豊富な消化器内科医によっておこなわれた。EGD プローブは、鎮静剤を使用せずに咽頭麻酔下に経口で挿入された。EGD は TEE とは完全に独立して施行され、TEE 施行医は EGD に立ち会うことはなかった。

4-8 EMI の定義

すべてのEGD評価は、3D TEEプローブ（幅：1.7 cm、厚さ：1.5 cm）と食道温プローブ（直径：2.4 mm）のサイズと先端の形状に精通し、PVI関連のEMIが主として熱損傷によって引き起こされることを理解した経験豊富な消化器内科専門医によって行われた。

EMIの原因は、次のように分類した。i) TEE関連EMI：食道の管腔側からの粘膜損傷によって引き起こされる、境界明瞭な点状出血、血腫、紅斑、びらん、または潰瘍、ii) PVI関連のEMI：心拍動部に隣接する食道の浮腫性変化を伴った紅斑、びらん、または潰瘍、iii) 食道温プローブ関連EMI：線状の出血、紅斑、びらん、または潰瘍。各タイプの病変の例を図1に示した。

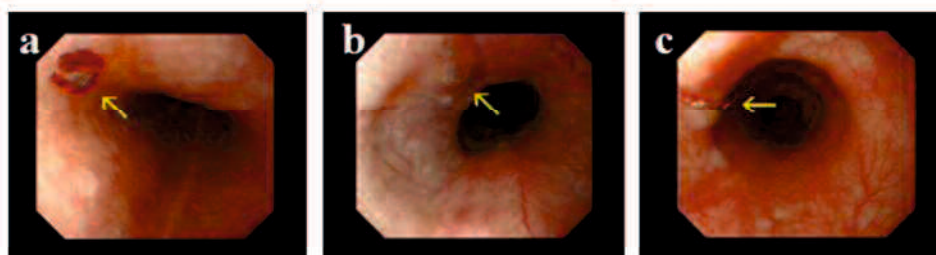


図1：EMIの代表的な症例

(a) TEE関連EMI、(b) PVI関連EMI、(c) 食道温プローブ関連EMI

4-9 統計処理

カテゴリ変数は数値（パーセンテージ）として表し、グループ間の比較はカイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を使用した。サンプルサイズが比較的小さいため、連続変数は中央値（四分位範囲[IQR]）として表し、グループ間の比較はノンパラメトリックなマンホイットニーU検定を使用した。ロジスティック回帰分析を実行し、TEE関連EMIの独立した予測因子を決定した。有意性のしきい値は $P < 0.05$ に設定した。単変量解析で $P < 0.05$ であったパラメーターと、以前の報告[15-17]でTEE合併症の危険因子とされた年齢、体格指数（BMI）、および検査時間を多変数解析に含めた。すべての統計分析は、JMP Proバージョン14.0を使用して実施された。

第5章 結果

5-1 本研究における患者背景

262 人の患者のうち、153 人 (58%) が発作性心房細動 (PAF)、109 人 (42%) が持続性心房細動であった。AF に対して施行された PVI の種類を図 2 に示した。研究対象となる集団の患者背景を表 1 に示した。年齢の中央値は 68 歳 (IQR : 61~73 歳) であり、患者の 69% が男性だった。高血圧 (60%)、脂質異常症 (40%)、慢性腎臓病 (45%) などの併存疾患の有病率が高かった。患者の 99% が抗凝固療法 (ワルファリン、6%; 直接経口抗凝固薬 (DOAC)、93%)、6% がアセチルサリチル酸、42% が PPI 投与を受けていた。左室駆出率 (LVEF) の中央値は 64% (IQR : 57~70%) であり、左房容積係数の中央値は 44.89 mL / m² (IQR : 35.49~57.11 mL / m²) だった。CT 上 LA レベルの食道は 149 人 (57%) が左側、83 人 (32%) は左後方、30 人 (11%) は中央に位置していた。

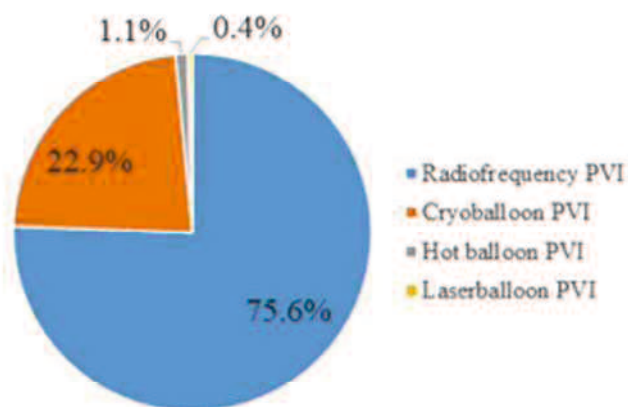


図2 : PVIの種類。高周波通電によるPVIが約3/4、クライオバルーンによるPVIが約1/4だった。

	Total (n = 262)	TEE-related EMI (n = 16)	No TEE-related EMI (n = 246)	p Value
Baseline characteristics				
Age, years	68.0 (61.0–73.0)	71.0 (66.3–76.0)	68.0 (61.0–73.0)	0.0315
Male, n (%)	180 (69)	14 (88)	166 (67)	0.1610
Weight, kg	63.8 (55.7–72.1)	65.6 (58.2–74.4)	63.6 (55.2–72.6)	0.5002
BMI, kg/m ²	23.5 (21.6–25.8)	23.5 (22.9–26.7)	23.5 (21.6–25.8)	0.6012
BSA, m ²	1.69 (1.55–1.82)	1.73 (1.61–1.79)	1.69 (1.54–1.82)	0.6791
Comorbidities				
Hypertension, n (%)	157 (60)	12 (75)	145 (59)	0.2933
Diabetes mellitus, n (%)	45 (17)	3 (19)	42 (17)	0.7427
Dyslipidemia, n (%)	106 (40)	7 (44)	99 (40)	0.7819
Ischemic heart disease, n (%)	14 (5)	0 (0)	14 (6)	1.0000
CKD (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²), n (%)	118 (45)	9 (56)	109 (44)	0.3522
Smokers, n (%)	152 (58)	10 (63)	142 (58)	0.7076
Previous GI bleeding, n (%)	11 (4)	1 (6)	10 (4)	0.5070
Previous treatment				
ASA, n (%)	15 (6)	0 (0)	15 (6)	0.6287
Clopidogrel/ prasugrel, n (%)	9 (3)	0 (0)	9 (4)	1.0000
Warfarin, n (%)	17 (6)	1 (6)	16 (7)	1.0000
DOACs, n (%)	244 (93)	15 (94)	229 (93)	1.0000
PPIs, n (%)	109 (42)	6 (38)	103 (42)	0.7311
Steroids, n (%)	4 (2)	0 (0)	4 (2)	1.0000
NSAIDs, n (%)	4 (2)	1 (6)	3 (1)	0.2240
Immunosuppressants, n (%)	4 (2)	0 (0)	4 (2)	1.0000
Echocardiographic parameters				
LVDd, mm	47.0 (44.0–50.0)	46.0 (45.0–51.0)	47.0 (44.0–50.0)	0.6998
LVEF, %	64.0 (57.0–70.0)	65.0 (55.5–68.3)	63.5 (57.0–70.0)	0.9782
IVST, mm	9.0 (8.0–10.0)	9.5 (8.0–10.8)	9.0 (8.0–10.0)	0.5399
LVPWT, mm	9.0 (8.0–10.0)	9.0 (8.0–10.0)	9.0 (8.0–10.0)	0.7855
LAVI, mL/m ²	44.9 (35.5–57.1)	48.8 (36.4–59.6)	44.6 (35.0–56.2)	0.4158
Mitral regurgitation, n (%)				
None	29 (11)	0 (0)	29 (12)	
Trivial	130 (50)	7 (44)	123 (50)	
Mild	99 (38)	9 (56)	90 (37)	
Moderate	4 (2)	0 (0)	4 (2)	0.3550
Tricuspid regurgitation, n (%)				
None	8 (3)	1 (6)	7 (3)	0.9998
Trivial	129 (49)	9 (56)	120 (49)	
Mild	122 (47)	5 (31)	117 (48)	
Moderate	2 (0.8)	1 (6)	1 (0.4)	
Severe	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	
Esophageal location, n (%)				
Right	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8091
Central	30 (11)	2 (13)	28 (11)	
Left	149 (57)	10 (63)	139 (57)	
Back-left	83 (32)	4 (25)	79 (32)	

Values are n (%) or median (interquartile range).

EMI, esophageal mucosal injury; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; ASA, acetylsalicylic acid; DOACs, direct oral anticoagulants; PPis, proton pump inhibitors; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; LVDd, left ventricular end-diastolic dimension; LVEF, left ventricular ejection fraction; IVST, interventricular septum thickness at end diastole; LVPWT, left ventricular posterior wall thickness at end diastole; LAVI, left atrial volume index.

表 1: 本研究における患者背景と経胸壁心エコー検査および CT 検査所見。

5-2 TEE の特徴

TEE の特徴を表 2 に示した。鎮静剤を使用せずに咽頭麻酔下で TEE を受けた患者の数は 97% だった。検査時間の中央値は 8.0 分だった (IQR : 6.0~10.5 分)。TEE は 47% の症例で、上級医の指導の下で 3 年以下の経験を持つオペレーターによって実施された。

	Total (n = 262)	TEE-related EMI (n = 16)	No TEE-related EMI (n = 246)	p Value
Sedation, n (%)	8 (3)	0 (0)	8 (3)	1.0000
Examination time, min	8.0 (6.0-10.5)	7.0 (6.0-10.8)	8.0 (6.0-10.5)	0.3500
TEE operator experience ≤3 years, n (%)	123 (47)	6 (38)	117 (48)	0.4346

Values are n (%) or median (interquartile range).

EMI, esophageal mucosal injury

表 2: TEE 関連 EMI 患者と非患者患者における TEE の特徴。

5-3 上部消化管内視鏡検査 (EGD) 所見

EGD は、PVI の平均 1.8 ± 1.4 日後、TEE の 4.1 ± 3.2 日後に実施された。すべての EMI は上部食道または中部食道で認められた。EMI の原因は、TEE 関連 EMI 16 人 (6.1%)、PVI 関連 EMI 5 人 (1.9%)、および食道温プローブ関連 EMI 2 人 (0.8%) であった (図 3)。TEE 関連 EMI 病変は 18 カ所 (9 個の点状出血、7 個のびらん、2 個の血腫)、PVI 関連 EMI 病変は 8 カ所 (2 個の点状出血、5 個のびらん、1 個の紅斑)、および食道温プローブ関連 EMI は 2 カ所 (1 個の点状出血、1 つのびらん) の病変が認められた。病変分布を含む TEE 関連 EMI の詳細を図 4 に示した。TEE 関連 EMI は、上部食道の右側と中部食道の左前方でより頻繁に観察された。TEE 関連 EMI 患者のうち、1 人の患者のみ軽度の胸部違和感を認めた。EMI に対する治療を必要とした患者はいなかった。その他の食道所見を表 3 に示した。

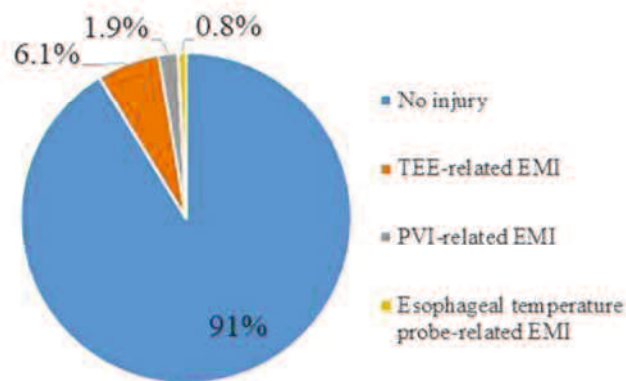


図 3: 食道粘膜損傷(EMI)の発生率とその成因。

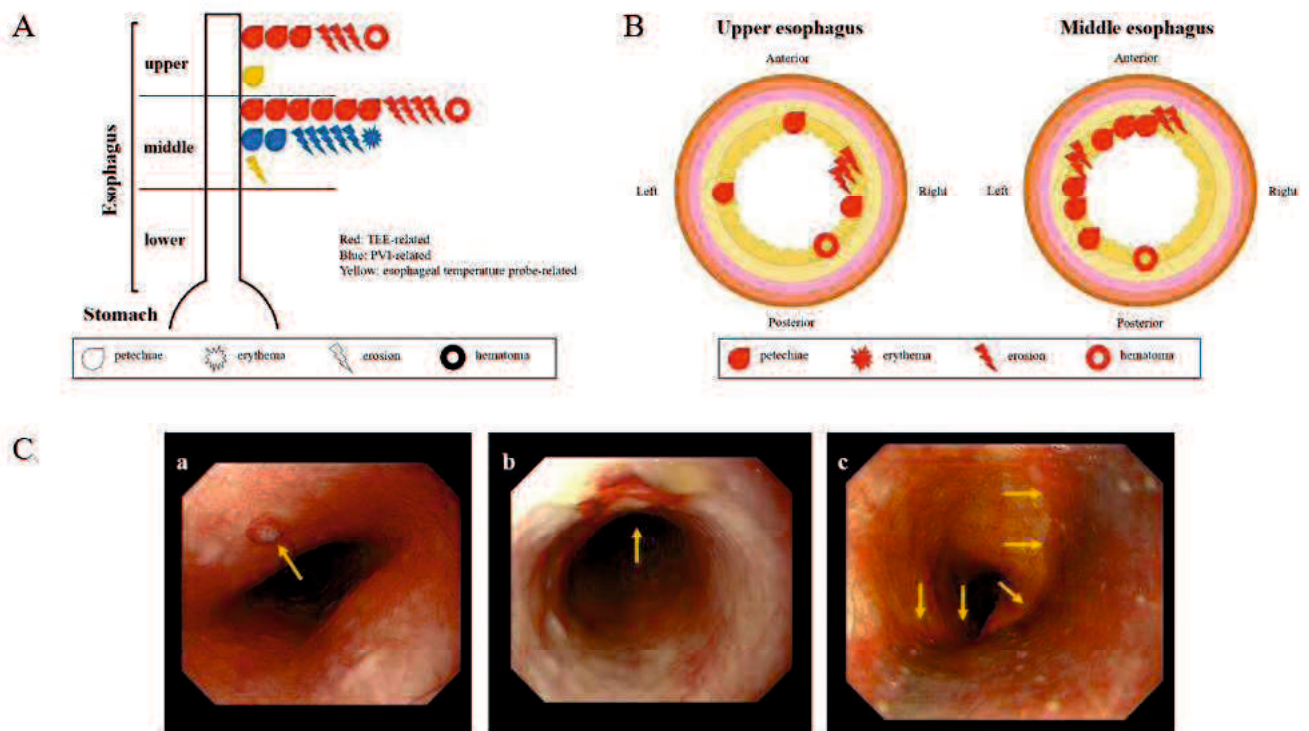


図 4: EGD で観察された EMI の詳細な所見。

- (A) 食道における各病変の分布、(B) 上部および中部食道における TEE 関連 EMI 病変の分布、(C) TEE 関連の EMI の代表的な症例 (a: 中部食道の点状出血 b: 中部食道のびらん c: 上部食道の血腫)

	Total (n = 262)	TEE-related EMI (n = 16)	No TEE-related EMI (n = 246)	p Value
Short segment Barrett's esophagus	25 (10)	0 (0)	25 (10)	0.3778
Reflux esophagitis	40 (15)	3 (19)	37 (15)	0.7184
Esophageal hiatal hernia	49 (19)	1 (6)	48 (20)	0.3197

EMI, esophageal mucosal injury

表 3: その他の EGD 所見。バレット食道、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニアの発生頻度は両群間で有意差はなかった。

5-4 TEE 関連 EMI の危険因子

TEE 関連 EMI がある場合とない場合の患者背景、TEE の特徴、および食道所見を、それぞれ表 1、2、および 3 に示した。表 4 の単変量分析で高齢は TEE 関連 EMI と有意に関連し（オッズ比、1 年ごとに 1.07、95%信頼区間、1.00~1.14、P=0.0430）、多変量分析では高齢が TEE 関連 EMI の唯一の独立した危険因子だった（オッズ比、1 年ごとに 1.08、95%信頼区間、1.01~1.16、P=0.0274）。

	Univariate model		Multivariate model	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Baseline characteristics				
Age (per 1-yr increments)	1.67 (1.06-1.14)	0.0430	1.68 (1.01-1.16)	0.0274
Male, n (%)	3.37 (0.78-15.20)	0.1134	—	—
Weight (per 1-kg increments)	1.01 (0.97-1.05)	0.7185	—	—
BMI (per 1 kg/m ² increments)	1.02 (0.99-1.17)	0.7329	1.05 (0.91-1.22)	0.5180
BSA (per 1 m ² increments)	1.68 (0.13-22.19)	0.6943	—	—
Comorbidities				
Hypertension	2.09 (0.66-6.66)	0.2129	—	—
Diabetes mellitus	1.12 (0.31-4.11)	0.8633	—	—
Dyslipidemia	1.15 (0.49-3.20)	0.7820	—	—
CKD (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)	1.62 (0.58-4.48)	0.3561	—	—
Smokers	1.22 (0.43-3.46)	0.7080	—	—
Previous GI bleeding	1.57 (0.19-13.12)	0.6753	—	—
Previous treatment				
Warfarin	0.96 (0.12-7.72)	0.9681	—	—
DOACs	1.11 (0.14-8.94)	0.9194	—	—
PPIs	0.83 (0.29-2.36)	0.7314	—	—
NSAIDs	5.40 (0.53-55.08)	0.1547	—	—
Esophageal location				
Central	1.11 (0.24-5.15)	0.8918	—	—
Left	1.28 (0.45-3.64)	0.6396	—	—
Back-left	0.70 (0.22-2.25)	0.5552	—	—
TEE characteristics				
Examination time (per 1-min increment)	0.92 (0.77-1.09)	0.3274	0.88 (0.74-1.07)	0.1966
TEE operator experience ≤1 years	0.66 (0.23-1.88)	0.4373	—	—
Esophageal findings on esophagogastroduodenoscopy	—	—	—	—
Reflux esophagitis	1.30 (0.35-4.88)	0.6801	—	—
Esophageal hiatal hernia	0.28 (0.04-2.13)	0.2168	—	—

BMI, body mass index; BSA, body surface area; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; DOACs, direct oral anticoagulants; PPI, proton pump inhibitor; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TEE, transesophageal echocardiography.

表 4: 経食道心エコー検査 (TEE) 関連の食道粘膜損傷 (EMI) の予測因子を特定するための単変量および多変量解析。

第 6 章 考察

この研究では、TEE 関連 EMI の発生率は PVI 関連 EMI の発生率よりも高く、高齢は TEE 関連 EMI の独立した危険因子であった。この研究は私たちの知る限り、AF に対する PVI 施行患者における TEE 関連 EMI の発生率と危険因子を調査した最初の研究である。

6-1 TEE 関連 EMI の有病率

TEE は、AF 患者に対する PVI 施行前に LA および LAA 内の血栓の有無を評価するためのゴールドスタンダードの検査法とされている[4]。TEE は比較的安全な検査と考えられており[1]、主要有害事象の割合は 0.2% から 1.2% と報告されている[18, 19]。本研究では、PVI を受けた患者の TEE 関連 EMI の発生率が比較的高かった (6.1%)。しかし、食道穿孔などの重篤な合併症は認めず、軽度の胸部不快感を認めた 1 人の患者を除いて臨床症状のある患者はいなかった。

TEE 合併症に関する入手可能なデータのほとんどは、心大血管手術の研究に由来し、それらの結果は臨床症状に基づいており EGD は施行されていないことが多い。また、非術中 TEE の合併症に関するデータは不足している。したがって、EMI の頻度は以前の研究では過小評価されていた可能性がある。

TEE 関連 EMI については、直接的な機械的損傷、高い接触圧、熱損傷など、いくつかのメ

カニズムが報告されている。本研究の EGD 所見からは、プローブによって引き起こされる直接的な機械的損傷が、EMI の主要なメカニズムの 1 つと考えられた。さらに、TEE 関連 EMI の半数は、LA に隣接する中部食道の前壁から左壁にかけての領域で観察された。CT 横断像では、LAA は食道の偏位の程度に関係なく、食道の左前方に位置し、LA は LA の拡張と食道の偏位の程度に応じて、右前方から左側に存在していた。これらのデータから、TEE 関連 EMI は、LA・LAA の高画質な画像を取得するためのプローブ先端の屈曲および操作に関連している可能性がある。EGD の時点では、EMI による自覚症状はほとんどなかったが、本研究の対象患者のほとんどは抗凝固療法を受けていたため、長期的には症状が悪化する可能性がある。したがって、TEE 関連 EMI の正確な発生率と、EMI の経過を調べるために、今後さらなる研究が必要と考えられる。

6-2 TEE 関連 EMI の危険因子

最近の研究では、高齢、BMI 低値、および TEE 操作時間は、外科手術およびインターベンション治療における TEE 合併症と関連していることが報告されている[15-17]。本研究でも、高齢は TEE 関連 EMI の頻度と関連がみられた。3D TEE プローブは、従来の 2D TEE プローブよりも厚くて大きく、欧米人に比べて体格が小さい日本人などのアジア人、特に高齢患者にとっては比較的大きいと考えられる。細径プローブの使用により食道損傷が少なくなる可能性が考えられる。本研究では検査時間は EMI の危険因子ではなかったが、これは心臓術中または Structure Heart Disease の治療時にモニターとして使用する TEE よりも検査時間が短いことが影響している可能性がある。TEE プローブは盲目的に挿入・操作されるため、食道の偏位は TEE 関連 EMI の危険因子となる可能性があるが、本研究では TEE 関連 EMI と有意な関連は認められなかった。

6-3 PVI を受けた患者の EMI

PVI は、薬剤抵抗性の症候性 AF の患者に対する標準的な治療となっている。PVI 関連の合併症については、心房食道瘻は稀だが（発生率 0.015~0.04%[20]）、EGD で検出された食道損傷の発生率は最大 47%と報告されている[21、22]。食道損傷は、紅斑から潰瘍までさまざま、LA 後壁近くの食道前面に認められる[21]。AF のカテーテルアブレーション中の食道損傷の予防に関しては、エビデンスが不十分である。AF に対するカテーテルアブレーション中の食道温プローブの使用は、国際ガイドラインでレベル 2A とされている[23]。本研究では食道温プローブ関連 EMI が 2 人（0.8%）の患者で発見された。Kumar 等は、PVI with TEE、PVI without TEE、TEE without LA ablation の 3 群に分けてカプセル内視鏡を

術前後に施行した結果、PVI without TEE では食道病変を認めず、PVI with TEE、TEE without LA ablation でそれぞれ 30%、22%食道病変を認めたと報告し [7]、TEE プローブは PVI 施行患者の食道損傷の潜在的な原因と考えた。なお、本研究では、病因に従って EMI を分類したが、TEE 関連 EMI の発生率は PVI 関連 EMI の発生率よりも高かった。

6-4 PVI 前の LA・LAA 血栓検出における TEE の有効性、および造影 CT 遅延相を含む他のモダリティの可能性

TEE は、LA・LAA 血栓の検出において感度・特異度が高く、現在ゴールドスタンダードな検査法と見なされているが[4]、TEE によって引き起こされる身体的不快感や EMI の発生が欠点である。近年では、造影 CT 遅延相と TEE での LA・LAA における血栓検出能が比較されている。造影剤腎症と放射線被曝のリスクはあるものの、LA・LAA における血栓の検出に、造影 CT 遅延相の使用率が増加している[24-27]。さらに、2019 年のコロナウイルス (COVID-19) のパンデミックが生じている現在においては、TEE は、検査中の咳や嘔吐により大量のウイルス粒子のエアロゾル化を引き起こす可能性があるため、SARS-CoV-2 感染リスクを高める。症候性または無症候性の患者から医療従事者への SARS-CoV-2 感染のリスクを減らし、病院の高リスク患者における二次感染の可能性を最小限に抑える必要がある。ただし、CT における血栓評価においては、特に持続性心房細動の場合、LAA の血流速度の著しい低下の影響を受ける。以上の点から、血栓検出のための造影 CT 遅延相と TEE の有用性を比較するためにさらなる研究が望まれる。特に高齢者では、PVI 前の TEE の適応は、検査実施前に個別に検討する必要がある。

6-5 本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、比較的少数の患者を対象とした単一施設の後ろ向き研究であり、合併症の危険因子を特定するために必要な統計的検出力が制限されている。TEE 関連 EMI の危険因子を明らかにするには、より大規模な研究が必要と考えられる。第二に、術前 EGD を施行していないため、EMI と術前から存在する食道病変を完全に区別することはできない。第三に、EMI は EGD 所見から分類されたが、その分類が視覚的な分類であるため、完全に客観的な評価ではない。しかしながら、当院は山口県で最大の臨床規模の 1 つであり、年間約 3,500 件の EGD が行われ、2 人の消化器内科医は経験豊富な医師であり、その評価の正当性は高いと考えられる。また、TEE 関連の EMI の 16 例のうち、11 例は拍動する心臓に隣接しない EMI であり、PVI 関連 EMI と区別可能であった。残りの 5 例の患者のうち、1 例はわずかな出血を伴うびらん、4 例は点状の粘膜出血であり、消化器内科医は、こ

これらの病変が食道の管腔側からの機械的損傷に起因すると判断した。第四に、EMI の中長期の追跡調査に関するデータはないが、医療記録で確認できた範囲では患者の状態の悪化はなかった。

第7章 結語

PVI 施行 AF 患者における TEE 関連 EMI の発生率は比較的高く (6.1%)、上部食道または LA に解剖学的に近接した中部食道に認められた。高齢は、TEE 関連 EMI の危険因子となる可能性がある。PVI 前 TEE の適応については、特に高齢患者において、他のモダリティの使用を含め、慎重に検討する必要があるかもしれない。

第8章 謝辞

本研究を行うために多大なご指導・ご支援をいただいた山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 矢野雅文教授、小林茂樹准教授、岡村誉之先生、吉賀康裕先生、奥田真一先生、山口大学医学部附属病院検査部 和田靖明講師、山口大学大学院医学系研究科保健学専攻病態検査学講座 田中伸明教授、器官病態内科学講座のスタッフ、山口大学医学部附属病院心エコー室のスタッフの皆様、および山口大学大学院医学系研究科消化器内科学 高見太郎教授、岡本健志先生、山口大学大学院医学系研究科保健学専攻基礎検査学講座 西川潤教授へ心から感謝申し上げます。

第9章 参考文献

- [1] Matsuzaki M, Toma Y, Kusakawa R. Clinical applications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 1990; 82: 709-722.
- [2] Kihara C, Murata K, Wada Y, et al. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in cardiac and thoracic aortic surgery: Experience in 1011 cases. *J Cardiol* 2009; 54: 282-288.
- [3] Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 921-964.
- [4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the

management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: e199-e267.

[5] Squara F, Bres M, Baudouy D, Schouver ED, Mocerri P, Ferrari E. Transesophageal echocardiography for the assessment of left atrial appendage thrombus: study of the additional value of systematic real time 3D imaging after regular 2D evaluation. *Echocardiography* 2018; 35: 474-480.

[6] Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D' Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1115-1127.

[7] Kumar S, Brown G, Sutherland F, et al. The transesophageal echo probe may contribute to esophageal injury after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation under general anesthesia: a preliminary observation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 119-126.

[8] Yoshiga Y, Okamoto T, Shimizu A, et al. Correlation between asymptomatic gastroesophageal excessive transmural injury after pulmonary vein isolation and a bonus freeze protocol using the second-generation 28-mm cryoballoon for paroxysmal after fibrillation. *J Cardiol* 2019; 74: 494-500.

[9] Kapur S, Barbhaiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal injury and atrioesophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2017; 136: 1247-1255.

[10] Yoshiga Y, Shimizu A, Ueyama T, et al. Strict sequential catheter ablation strategy targeting the pulmonary veins and superior vena cava for persistent atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018; 72: 128-134.

[11] Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1713-1723.

[12] Sohara H, Ohe T, Okumura K, et al. HotBalloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2747-2757.

[13] Dukkipati SR, Neuzil P, Skoda J, et al. Visual balloon-guided point-by-point ablation: reliable, reproducible, and persistent pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 266-273.

[14] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018; 320(21): 2221-2230.

- [15] Purza R, Ghosh S, Walker C, et al. Transesophageal echocardiography complications in adult cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 795-802.
- [16] Freitas-Ferraz AB, Bernier M, Vaillancourt R, et al. Safety of transesophageal echocardiography to guide structural cardiac interventions. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3164-3173.
- [17] Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J, Junquera Vega L, et al. Transesophageal echocardiography complications associated with interventional cardiology procedures. *Am Heart J* 2020; 221: 19-28.
- [18] Kallmeyer IJ, Collard CD, Fox JA, Body SC, Shernan SK. The safety of intraoperative transesophageal echocardiography: a case series of 7200 cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2001; 92:1126-1130.
- [19] Lennon MJ, Gibbs NM, Weightman WM, Leber J, Ee HC, Yusoff IF. Transesophageal echocardiography-related gastrointestinal complications in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 141-145.
- [20] Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, LAM BM, Birnie DH. Atrioesophageal fistula in the era of atrial fibrillation ablation: a review. *Can J Cardiol* 2014; 30: 388-395.
- [21] Schmidt M, Nölker G, Marschang H, et al. Incidence of oesophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 205-209.
- [22] Yamasaki H, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevalence and characteristics of asymptomatic excessive transmural injury after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011; 8: 826-832.
- [23] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275-e444.
- [24] Aimo A, Kollia E, Ntritsos G, et al. Echocardiography versus computed tomography and cardiac magnetic resonance for the detection of left heart thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 1697-1703.
- [25] Sawit ST, Garcia-Alvarez A, Suri B, et al. Usefulness of cardiac computed tomographic delayed contrast enhancement of the left atrial appendage before pulmonary vein ablation. *Am J Cardiol* 2012; 109: 677-684.
- [26] Lazoura O, Ismail TF, Pavitt C, et al. A low-dose, dual-phase cardiovascular CT protocol to assess left atrial appendage anatomy and exclude thrombus prior to

left atrial intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32: 347-354.

[27] Bilchick KC, Meador A, Gonzalez J, et al. Effectiveness of integrating delayed computed tomography angiography imaging for left atrial appendage thrombus exclusion into the care of patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016; 13: 12-19.

この学位論文は、Omuro A, Wada Y, Yoshiga Y, Okuda S, Okamoto T, Fukuda M, Omuro T, Maeda T, Kinoshita N, Okamura T, Nishikawa J, Takami T, Tanaka N, Yano M. Prevalence and characteristics of transesophageal echocardiography-related esophageal mucosal injury in patients with atrial fibrillation who underwent pulmonary vein isolation. *International Journal of Cardiology* Vol. 350 P.118-124 (Mar. 2022) に原著論文として発表したものからデータを引用して作成しました。