[過程―2]

審査結果の要旨

氏名　　神崎　　綱

本研究は虚血性心疾患を合併している心房細動における臨床像を明らかにするため、次のような研究を行った : (研究 1) 冠動脈疾患に対して血行再建術を行った患者のうち、持続性心房細動を有する患者 252 名(AF群)と、対照群として持続性心房細動を有しない患者 504 名を、AF群と年齢性別分布を一致させるようにコンピューターでランダム抽出し(non-AF群)、臨床背景、冠動脈狭窄部位などの違いについて解析を行った。(研究 2) 東大病院の検診を受診した者の中で、心電図上心房細動を有する者 90 名(検診AF群)と、心房細動を有しない者 180 名を, 検診AF群と年齢性別分布を一致させるようにコンピューターで抽出して、その臨床背景について解析を行った。(研究 3) 心房細動に対して東大病院に通院している患者のうち、ワルファリンが半年以上継続投与されており、血液検査による外来経過観察が少なくとも半年以上行われていた患者 2335 名に対して、ワルファリンのコントロール状況と、その対象者の中で新規発症脳梗塞患者を調査して、そのコントロール状況について調査を行った。その結果、下記のような結果を得ている。

１．　(研究 1) 背景因子に対して単変量解析を行った結果、AF群においては、①　糖尿病・耐糖能異常（DM/IGT）の割合が多い ($p = 0.006$)、②　HbA1c (NGSP)が高く、血糖コントロールが悪い ($p = 0.035$)、③　うっ血性心不全の割合が多い ($p < 0.001$)、④　腎機能が低下している ($p < 0.001$)、⑤　身長が高く、体重が重い ($p < 0.001$)、⑥　左室収縮率が低い ($p < 0.001$)、⑦　左房が大きい ($p < 0.001$)、⑧　僧帽弁疾患疾患の割合が多い ($p < 0.001$)などの関連があった。また、冠動脈造影所見に関して調べたところ、AF群で右冠動脈近位部に有意狭窄を有する割合が有意に高いことがわかった ($p = 0.001$)。これらの結果を基に、AFを従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、①　右冠動脈近位部病変、②うっ血性心不全、③　糖尿病・耐糖能異常(DM/IGT)、④　腎機能(1/Cre)が、AFと有意に関連することが示された。[オッズ比 (95% CI) : 右冠動脈近位部病変 1.905 (1.284-2.828; $p = 0.001$), うっ血性心不全 4.080 (2.548-6.531; $p < 0.001$), DM/IGT 1.679 (1.199-2.352; $p = 0.003$), 1/Cre 0.462 (0.304- 0.701; $p < 0.001$)]。従来のリスクファクターに加えて、今回の研究で初めて右冠動脈近位病変がAFと関連する可能性が示唆された。

２．　(研究 1) 血行再建術を行ったAF患者に於いて、$CHADS_2$ スコア別にワルファリン投与の有無を調べたところ、ワルファリン投与が強く推奨されている、$CHADS_2$ スコア 2 点以上の患者において、ワルファリン投与率は 41-50%という結果であった。また、他の抗凝固薬の服用者はいなかった。

３．　(研究 2) 単変量解析の結果、東大病院の検診受診者のAF群においては、①僧帽弁膜症の割合が多い ($p = 0.025$)、②　糖尿病・耐糖能異常(DM/IGT)の割合が多い ($p = 0.001$)、③　BNPが高い ($p < 0.001$)、④　CRPが高い($p = 0.026$)、⑤　左房拡大がある($p < 0.001$)、⑥　身長が高く($p = 0.004$)、体重が重い ($p = 0.018$)、といった関連が認められた。これらの結果を基に、AFを従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、①　左房拡大、②　糖尿病・耐糖能異常(DM/IGT)、③僧帽弁膜症などがAFと有意に関連することが示された。[オッズ比 (95%CI) : 左房拡大 3.550 (1.764-7.141), DM/IGT 2.058 (1.414-4.360)]

４．　(研究 3) 分析対象患者は 2267 名であった。対象者の平均年齢は 69.3 歳で、男性は 82%を占めていた。全体の 34%に虚血性心疾患を認めていた。年齢の分布や男性の割合について、虚血性心疾患の有無の間で有意差は認めなかった。ワルファリンコントロールの指標として、%TTR (Time in therapeutic ratio)の算出を行った。これは、「観察期間全体に対して、PT-INRを指標としたワルファリンの治療域にどのくらいの割合が入っ

ているか」を計算した指標で、ワルファリンコントロールの指標として推奨されている。%TTRを手計算することは非常に煩雑であり、今回、コンピュータープログラムを用いて%TTRを算出する方法を考案した。この方法を用いて解析した結果、対象者全体の%TTRは 38.7 ± 28.7%であった。これは、脳梗塞予防に対して推奨されているコントロール目標である 60%を大きく下回る数値である。また、虚血性心疾患のない患者群の%TTRは 40.2 ± 28.9%, 虚血性心疾患のある患者群での%TTRは 34.5 ± 28.0%であった。両群を比較した結果、虚血性心疾患患者群に於いて、%TTRは有意に低かった($p < 0.001$).

５． (研究 3) 対象者 2235 名のうち、診療録から同定可能であった新規脳梗塞発症患者は 40 名であった. この集団の%TTRを計算したところ、平均で 33.5 ± 18.9%であった。新規脳梗塞を発症していない患者($n = 1995$)の%TTRは平均で 38.2 ± 28.7%であり、両群を比較すると、新規脳梗塞発症患者において有意に低かった ($p < 0.001$)。発症症例数は少数であるものの、脳梗塞の発症に%TTRが低いことが関与する可能性が示唆された。

以上、本論文は、虚血性心疾患を合併した心房細動患者の臨床像について、冠動脈病変部位との関連性や、ワルファリンコントロール状況について詳細に検討した。本研究により、日本人の冠動脈疾患患者における心房細動に対する新たな知見を得ることができ、今後の虚血性心疾患・心房細動診療に対して、次のような点で提案が可能になる結果であると考えられた。(1) 右冠動脈近位部病変がある患者では、心房細動発症の可能性も考慮し、血行再建術の方法選択や、ワルファリン投与に関して考慮が必要な可能性がある、(2) $CHADS_2$ スコアが 2 点以上の、ワルファリン投与が必要な患者に対して、脳梗塞予防目的の積極的なワルファリン投与を意識する必要がある、(3) 虚血性心疾患患者ではワルファリンコントロールが不十分であり、(4) それが脳梗塞発生につながっている可能性がある。

後ろ向き研究であり、今後、予後情報を含めた前向き研究を行う必要があるが、そのための予備研究としては十分に価値のある結果である。また、心房細動という臨床的に遭遇する頻度の高い疾患に関して、日本人固有の有意義な知見を得ることができたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。