（様式　甲 5）

氏　　名	木澤　隼
（ふりがな）	きざわ　しゅん
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第　1121　号
学位審査年月日	令和 2 年 1 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Chronic kidney disease as a possible predictor of left atrial thrombogenic milieu among patients with nonvalvular atrial fibrillation （非弁膜症性心房細動患者において、慢性腎臓病は左房内血栓向性環境の予測因子になる可能性の検討）
論文審査委員	（主）　教授　勝間田　敬弘 教授　寺﨑　文生 教授　森　龍彦

学位論文内容の要旨

≪背景と目的≫

心房細動は、慢性腎臓病に高率に合併し、血栓塞栓症のリスク因子となっている。一般的に、脳塞栓症の予測には年齢、性別、および合併疾患から算出される $CHADS_2$ スコアや CHA_2DS_2-VASc スコアが用いられる。また、非弁膜症性心房細動患者において、経食道心エコーで評価される左房内もやもやエコーの存在や左心耳血流速度の低下は血栓塞栓症の強力な予測因子として知られている。実際、非弁膜症性心房細動患者では、左房内もやもやエコーの存在と $CHADS_2$ スコアとの間に強い関連が示されており、経食道心エコーの所見が抗凝固療法の適応決定の一助になると提唱されている。慢性腎臓病合併の心房細動患者では $CHADS_2$ スコアや CHA_2DS_2-VASc スコアが高値を示すことから、左房内

血栓の出現頻度や血栓塞栓症の発症率が高いと考えられる。本研究では、非弁膜症性心房細動患者を対象とし、左房内血栓形成の要因となる血栓向性環境と慢性腎臓病との関連について検討した。

≪方　法≫

2012年1月から2017年4月までの期間で、非弁膜症性心房細動に対して経食道心エコーを施行した581例(男性 400例、平均年齢 67歳)を対象とした。腎機能は推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) (ml/min/1.73m^2)の値により、eGFR≥90(n=29)、60≤eGFR<90(n=329)、30≤eGFR<60(n=209)、eGFR<30(n=14)の4群に分類し、血栓向性環境との関連を検討した。経食道心エコーの観察項目において、左房内血栓の存在、grade 3以上の左房内もやもやエコー、左心耳血流速度25cm/s以下の3項目のうち1項目以上満たすものを血栓向性環境と定義した。

≪結　果≫

581例中147例(25%)で血栓向性環境を認めた。血栓向性環境はeGFRの低下とともに増加しており(4%, 18%, 36%, 86%, p<0.001)、この相関はeGFR≥60ml/min/1.73m^{2}と早期の慢性腎臓病患者においても認められた。また、eGFRの低下はCHA_2DS_2-VAScスコアの増加や、経胸壁心エコーで測定した左房径および左房容積の増加とも関連していた。ロジスティック回帰分析では、eGFR 10ml/min/1.73m^{2}ごとの低下は独立した血栓向性環境の予測因子として採択され、CHA_2DS_2-VAScスコア 1点ごとの増加によるオッズ比と同等の値を示していた。

≪考　察≫

本研究では、非弁膜症性心房細動患者において、経食道心エコーで評価した血栓向性環境の存在が慢性腎臓病の重症度と強く関連していることが明らかになった。また、この関連はeGFR≥60ml/min/1.73m^{2}と早期の慢性腎臓病患者においても認められた。早期の慢性

腎臓病を合併する非弁膜症性心房細動患者では慢性腎臓病を合併しない群と比較して脳卒中または全身性塞栓症の発生が約 1.5 倍高いとする先行研究もあり、本研究の結果はこの報告を裏付けるものといえる。慢性腎臓病を合併する非弁膜症性心房細動において血栓向性環境が発生しやすい理由として、慢性腎臓病の存在とともに合併率が増加する高血圧、糖尿病などの心血管リスク因子が心房の形態的・機能的異常を惹起していることや左房内血流うっ滞に加え、血管内皮機能障害、凝固異常、炎症など複数の要因が関係している可能性が考えられる。また、もやもやエコーの所見を認める非弁膜症性心房細動患者では、末梢血管のより高度な内皮機能障害を合併しているとの先行報告もあり、血管内皮機能と凝固機能との関連も示唆される。近年、$CHADS_2$ スコアに腎機能障害を組み入れた R_2CHADS_2 スコアが非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症リスクの評価に有用であるとの報告もあり、さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

≪結　語≫

慢性腎臓病は非弁膜症性心房細動患者における左房内血栓向性環境の重要なリスク因子となる。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

慢性腎臓病には心房細動を高率に合併し、慢性腎臓病を合併しない心房細動患者と比較して血栓塞栓症の発生が高い。脳塞栓症の予測には $CHADS_2$ スコアや CHA_2DS_2-VASc スコアが用いられる。また、経食道心エコーで評価される左房内もやもやエコーの存在や左心耳血流速度の低下は血栓塞栓症の強力な予測因子として知られており、左房内もやもやエコーと $CHADS_2$ スコアとの相関も示されている。一方で、$CHADS_2$ スコアが高値になりやすい慢性腎臓病を合併する心房細動患者において、慢性腎臓病の重症度と経食道心エコーで評価した左房内血栓向性環境との関連を検討した研究はない。申請者は経食道心エコーを施行した非弁膜症性心房細動患者 581 例を対象に、腎機能を eGFR≥90、60≤eGFR<90、30≤eGFR<60、eGFR<30 の 4 群に分類し、血栓向性環境との関連を検討した。

その結果、581 例中 147 例(25%)で血栓向性環境を認め、血栓向性環境は eGFR の低下とともに増加していた(4%, 18%, 36%, 86%, p<0.001)。また、ロジスティック回帰分析では、eGFR 10ml/min/1.73m^2 ごとの低下は独立した血栓向性環境の予測因子であり、そのオッズ比は CHA_2DS_2-VASc スコア 1 点ごとの増加によるオッズ比とほぼ同等の値を示した。

本研究では、非弁膜症性心房細動患者において、経食道心エコーで評価した血栓向性環境の存在が慢性腎臓病の重症度と強く関連することが明らかになった。この相関は早期の慢性腎臓病患者においても認められ、軽度の慢性腎臓病においても血栓塞栓症の合併率が高くなることが示唆された。本研究結果は、慢性腎臓病の合併が非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症のリスクになる機序の一部を示したもので意義がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

The American Journal of Cardiology　122(12):　2062-2067, 2018 Dec

doi:　10.1016/j.amjcard.2018.08.058.