

## 【16】

氏 名	米 澤 泰
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第715号
学位授与の日付	平成30年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（循環器・腎臓）)
学位論文題目	Estimated glomerular filtration ratio (eGFR) is better index than creatinine clearance (Cockcroft-Gault) for predicting prevalence of atrial fibrillation in general Japanese population (一般的な日本人集団において、心房細動罹患の予測因子として、クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault) に比べ、推定糸球体濾過量 (eGFR) がよい指標である)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 濱 口 眞 輔 教授 大 類 方 巳

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

心房細動は高齢者において最も多くみられる不整脈である。心房細動は、加齢や高血圧に伴う左室肥大、左房拡大によって引き起こされることが多い。また、年齢、高血圧、糖尿病は、慢性腎臓病と関連していることが知られている。近年、直接経口抗凝固薬 (DOAC) が登場し、その出血リスクの評価としての腎機能の指標にクレアチニンクリアランス (CCr) が推奨されている。一方、腎機能の簡便な指標として推定糸球体濾過量 (eGFR) が実臨床でよく使われ、心血管リスク等との関連も報告されている。我々の知る限り過去の報告で、心房細動罹患リスクの評価にCCrとeGFRを比較しているものがないためどちらの指標がよいかを検討した。

#### 【目 的】

2013年4月から2014年3月までの栃木県の健康診断のデータをもとに、年齢、性別ごとに心房細動の罹患率を算出し、心房細動のリスク因子を層別化、さらには心房細動罹患リスクとeGFRとCCrとの関連を検討した。

#### 【対象と方法】

本研究は、栃木県の一般健康診断および職場健診（インフォームドコンセント取得済み）で取得したデータベースを用いて行った。症状、高血圧、糖尿病の既往については調査票（自己申告）を用い

て、現在治療中、経過観察のみ、治療完了、未治療の4種類に分類した。喫煙については、禁煙5年以内は喫煙歴ありとした。

解析項目は、血圧、心電図、採血データ（血清クレアチニン、随時血糖、HbA1c、LDL、HDL、中性脂肪、尿酸、Hb）と身長、体重で、血圧値は安静座位数分後の値とした。BMIは体重を身長<sup>2</sup>で除して算出。高血圧は、降圧薬による治療の既往があるもの、または血圧が140/90mmHg以上とした。糖尿病は、血糖降下薬の内服、インスリン、DLP-1アナログの使用、随時血糖 $\geq 126$ mg/dlまたはHbA1c $\geq 6.5\%$ とした。脂質異常は、脂質低下薬内服の既往、血清LDL $\geq 140$ mg/dl、HDL $< 40$ mg/dl、中性脂肪 $\geq 150$ mg/dlとした。eGFRは $194 \times \text{Age}^{0.287} \times \text{Serum creatinine}^{-1.094} \times 0.739$  (if female) で算出し、90以上と60~89、59以下の3群に分類した。CCrも $((140 - \text{Age}) \times \text{Body weight}) / (72 \times \text{Serum creatinine}) \times 0.85$  (if female) で算出し、80以上と50~79、50未満の3群に分類した。

心房細動の診断は、フクダ電子のFCP-7431心電図測定装置の自動解析を用いて行った。

患者背景の両群間の比較にはStudent t検定を用い、心房細動の罹患リスクの分析にはロジステック解析を用いた。カテゴリーごとの%割合の算出には $\chi^2$ 検定を用いた。オッズ比では95%の信頼区間とし、いずれも $p < 0.05$ を統計的有意と定義した。

## 【結 果】

対象は、108,951人（男性は54,645、女性は54,306）。心房細動の罹患率は全体で0.92%で、女性0.37%に比べ、男性1.46%と男性で4倍多かった。高齢になるほど罹患率は増加し、60歳未満では、男性0.29%に対して女性で0.14%と女性で少なかった。高血圧、糖尿病、脂質異常症、心疾患は、性別に関係なく有意に心房細動を有している群で多かった。また、ロジステック解析でも、心疾患、高血圧、年齢、脂質異常症、肥満は独立した心房細動罹患のリスク因子であった。

eGFRが90以上、60~89、59未満で分類すると、eGFRが低下する程、高血圧、脂質異常症、心疾患の割合が多くなり、より高齢であった。eGFR $\geq 90$ の心房細動の罹患率を1とした場合のオッズ比は、年齢と性で補正しても、 $60 < \text{eGFR} < 89$ 、 $\text{eGFR} < 59$ の群において有意に高かった。しかし、高血圧で補正すると有意差が消失したことから、高血圧が心房細動のより強い独立した危険因子と考えられた。

CCrで分類した場合も同様の関係が認められたが、体重はCCrが低下する程、低い傾向がみられた。CCr $\geq 80$ を基準とした心房細動の罹患率のオッズ比はCCrが低下群でも差を認めず、糖尿病と喫煙で補正した場合は、むしろCCr $< 50$ 群でオッズ比が有意に低かった。この心房細動罹患リスクに対するeGFRとCCrの差はBMI（体重）が強く影響していると思われた。

全体の解析結果から、一般住民においてはCCrは70歳以下ではeGFRより高値となり、70歳以上では逆にCCrがeGFRより低値となることがわかった。

## 【考 察】

本研究は健診のデータベースを使用し、心房細動のリスク因子を解析した。ロジステック解析では、男性であること、年齢が65歳以上であることが独立した危険因子であった。これまでの報告では男性、女性いずれにおいても高齢になるほど心房細動は増加すると報告されていたが、本研究では男

性では60歳以上、女性では80歳以上において高い罹患率を示した。さらに本研究では、BMI>25が独立した心房細動罹患のリスクであり、左房径に関係していることが示唆された。その他、糖尿病、脂質異常症、心疾患についても心房細動のリスクとなっており過去の報告と矛盾しない結果であった。

腎機能については、eGFRとCCrいずれも低下するほど心房細動の罹患率は増加したが、CCrでは補正によって有意差が消失した。したがって、心房細動罹患のリスクとして腎機能を評価する場合はeGFRが適していると考えられた。

## 【結 論】

心房細動の罹患率は高齢になるほど増加していた。心疾患、男性、高齢、脂質異常症、肥満、高血圧、腎機能障害は心房細動罹患のリスク因子であった。心房細動罹患のリスクとして腎機能障害を評価するにはCCrよりもeGFRを用いるべきと考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

心房細動は高齢者において最も多くみられる不整脈であり、その治療（血栓予防）に用いられる直接経口抗凝固薬は、出血リスクの評価としての腎機能の指標にクレアチニンクリアランス（CCr: Cockcroft-Gault）の監視が推奨されている。一方、腎機能の簡便な指標として推定糸球体濾過量（eGFR）が実臨床でよく使われている。申請論文では、心房細動罹患リスクの評価し、さらにCCrとeGFRのどちらの指標が腎機能の評価に有用かを明らかにする目的に、栃木県健康診断で収集した108,951人について検討している。

結果、1) 心房細動の罹患率は全体では0.92%で、女性に比べ、男性で4倍多く、高齢になるほど罹患率は増加した。2) 心疾患、高血圧、年齢、脂質異常症、肥満は独立した心房細動罹患のリスク因子であった。3) eGFR $\geq$ 90の心房細動の罹患率を1とした場合のオッズ比は、年齢と性で補正しても、60<eGFR<89、eGFR<59の群において有意に高かったが、高血圧で補正すると有意差が消失した（1.48, 1.58）。CCr $\geq$ 80を基準とした心房細動の罹患率のオッズ比はCCrが低下群でも差を認めず（50-79 0.97, <50 0.91）、糖尿病と喫煙で補正した場合は、むしろCCr<50群でオッズ比が有意に低く（0.54）、心房細動罹患リスクに対するeGFRとCCrの差はBMI（体重）が強く影響していた。

これらの結果から、男性、年齢 $\geq$ 65歳、BMI>25、糖尿病、脂質異常症、心疾患が独立した心房細動罹患のリスクであり、eGFRとCCrいずれも低下するにつれて心房細動の罹患率は増加したが、CCrでは補正によって有意差が消失した。したがって、心房細動罹患におけるDOACによる出血リスクとして腎機能を評価する場合はeGFRが適していると結論づけている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、栃木県健康診断から集めた10万例以上の例を用いて、心房細動の罹患率に関係する各種の危険因子とともに血清Cr、年齢、体重からeGFRとCCrを算出して解析している。母集団（栃木県人口200万人）の成人例について正確な推定を行うために客観的な統計解析が行われており、本研究方法は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

腎機能の低下が心房細動の罹患リスクとなっている事が報告されているが、最近ではCCrについては $\leq 30$ が心房細動患者の予後の悪化因子として報告されているのみである。申請論文では、ほぼ健常者の多数例の採血データによるeGFRとCCrの詳細な解析から心房細動罹患の予測因子として、CCrに比べて、eGFRがより有用な指標であることを初めて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、多数の健診例のデータを確立された解析方法と統計解析を用いて、種々の臨床的背景とeGFRまたはCCrと心房細動罹患の関係を検討している。そこから導かれた結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、循環器学、心臓病学、腎臓病学や公衆衛生学などの関連領域における治験を踏まえても妥当なものである。

### 【当該分野における位置付け】

申請論文では、高齢者では最も多くみられる不整脈である心房細動罹患におけるリスク評価のために、腎機能の指標としてeGFRとCCrの意義を再評価することを試み、その結果、近年のDOACの登場で出血リスクとして再注目されているCCrではなく、eGFRの方がリスク評価の項目として優れていることを明らかにしている。これは、DOAC使用時代においても心房細動の発生にはCCrよりeGFRの方が強く関連しており、心房細動の発生機序や腎疾患の研究の進歩に大いに役立つ意義深い研究と評価できる。

### 【申請者の研究能力】

申請者は、循環器病学、心臓病学や腎臓病学の理論と実践を学んだ上で、作業仮説を立て、解析計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際的な学会誌への掲載が受理されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### 【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該当分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

Hypertension Research

41 : 451-459, 2018