

害とした。背景因子の比較はStudent's t-testあるいはMann-Whitney U-testで行った。作動率および生存率はKaplan-Meier法を用い、差の検定はLog-rank法で行った。VT/VFのリスク因子はCoxハザードモデルを用いて解析した。

〔結果〕

274例のうち96例(35%)が腎機能障害を有していた。腎機能障害群では腎機能正常群に比し年齢が高く(62±11 vs. 49±17歳, $p<0.01$)、ヘモグロビン値は低く(12.5±2.1 vs. 13.6±1.6g/dl, $p<0.01$)、BNP値は高かった[270 (138-469) vs. 142 (58-303) pg/ml, $p<0.01$]。平均観察期間34ヵ月間に、39例(14%)が死亡し、腎機能障害群で有意に生存率は低かった($p<0.01$)。適切作動および頻回作動についても、腎機能障害群で有意に作動率が高かった($p<0.01$)。多変量解析において、腎機能障害は適切ショック作動に対する有意な独立因子(HR1.85, 95% CI 1.24-2.77, $p<0.05$)であった。

〔考察〕

腎機能正常患者に比べて腎機能障害患者では生存率が低く、致死性不整脈の発現率も高かった。その関連性は明らかでないが、①腎機能障害に伴うレニン・アンジオテンシン系亢進により病的心血管リモデリングを促進し、心室コンプライアンスを低下させること、②心腎連関に伴う腎性貧血の併発が心不全の病態を悪化させること、③心拍出量低下による腎血流の低下がさらに腎機能を低下させること、そして、④心筋障害の進行が不整脈基質やトリガーの生成に働き、致死性不整脈の発現に寄与していると考えられる。

〔結論〕

非虚血性心不全患者において、腎機能障害は致死性心室性不整脈の新しい危険因子として重要であることが示唆された。

論文内容の要旨

心不全治療を行う上で致死性不整脈に対する予知と対策が必要である。心不全に伴う突然死予防には植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)が有効であるが、その適応に関しては未だに十分には検討されていない。本研究の目的はICD植込み患者における腎機能障害の存在と致死性不整脈イベントの関連を検討することである。ICDを植込まれた非虚血性拡張型心筋症患者連続274例を対象に検討した。結果、274例のうち96例(35%)が腎機能障害を有していた。平均観察期間34ヵ月間に、39例(14%)が死亡し、腎機能障害群で有意に生存率は低かった($p<0.01$)。適切作動および頻回作動についても、腎機能障害群で有意に作動率が高かった($p<0.01$)。多変量解析において、腎機能障害は適切ショック作動に対する有意な独立因子(HR1.85, 95% CI 1.24-2.77, $p<0.05$)であった。したがって、非虚血性心不全患者において、腎機能障害は致死性心室性不整脈の新しい危険因子として重要であることが示唆された。

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 小 ^コ 林 ^{バヤシ} 晶 ^{アキ} 子 ^コ |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 甲第486号 |
| 学位授与の日付 | 平成22年2月19日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻、博士課程修了者) |
| 学位論文題目 | Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation (非弁膜症性心房細動患者における無症候性脳梗塞と大脳白質病変の検討) |
| 主論文公表誌 | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 内山真一郎 (副査) 教授 萩原 誠久, 山口 直人 |

論文内容の要旨

〔目的〕

非弁膜症性心房細動（NVAF）は心原性脳塞栓症の最大の原因心疾患であるが、症候性脳梗塞に限らず、無症候性脳梗塞（SCI）も生じやすいとの報告がある。本研究はNVAF患者におけるSCIおよび虚血性大脳白質病変を検討し、脳卒中の危険因子、頸動脈病変、血液凝固マーカーとの関連を明らかにすることを目的とした。またNVAFにおける脳梗塞発症のリスク評価の指標であるCHADS₂スコアとSCIの関連についても検討した。

〔対象および方法〕

対象は当院に通院または入院し、頭部MRIを施行したNVAF連続71例（平均年齢74.4±9.9歳、男性48例、女性23例）と対照（中枢神経症状を有さない神経内科外来受診者）連続71例（平均年齢73.7±8.2歳、男性48例、女性23例）とし、一過性脳虚血発作や症候性脳梗塞の既往がある症例は除外した。

頭部MRI上、SCIを皮質・皮質下、深部白質、視床・大脳基底核、脳幹、小脳の5つの領域に分類し、梗塞巣のサイズを3～5mm未満、5mm以上に分類した。大脳白質病変に関しては、側脳室周囲白質病変（PVH）と深部白質病変（DSWMH）をFazekasの分類に従い、それぞれgrade 0～3に分類した。また、危険因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙、飲酒）、最大頸動脈内膜中膜複合体厚（Max-IMT）、血液凝固マーカーの相違を検討した。またCHADS₂スコアとSCIの病変領域、個数との相関を分析した。

〔結果〕

NVAF群と対照群の間では危険因子の頻度やMax-IMT、血液凝固マーカーに差はなかった。NVAF患者群では対照群よりSCIの個数が有意に多く、領域別では皮質・皮質下、深部白質に高率にSCIが認められた。白質病変に関しては、PVHには差がなかったが、DSWMHはNVAF群で有意にgradeが高かった。他の危険因子との相関を分析した結果、PVHでは年齢のみが独立した危険因子であり、SCIとDSWMHでは年齢とNVAFが独立した危険因子であった。またCHADS₂スコアに関しては皮質・皮質下のSCIの個数との間に正の相関が認められた。

〔考察〕

今回の検討から、NVAF患者に高率にSCIが存在することが明らかとなり、その原因として心原性微小塞栓が考えられた。また、NVAF群で高度白質病変が多かったことから、小血管病変の存在も示唆された。その原因としては、心房細動による血行力学的機序の血流低下に加え、心房細動に伴う血小板の活性化や不規則な脈拍による血管内皮細胞傷害が、小血管病変をもたらす可能性が考えられた。また、CHADS₂スコアは症候性脳梗塞のみならず、SCIのリスク評価にも有用であると考えられた。

〔結論〕

NVAF患者では皮質・皮質下と深部白質のSCIおよび高度な白質病変が多かったことから、NVAF患者では心原性微小塞栓のみならず、小血管病変性虚血病変も生じやすいと考えられた。CHADS₂スコアはNVAF患者のSCIのリスク評価の指標にも有用であると考えられた。

論文審査の要旨

〔目的〕非弁膜性心房細動（NVAF）患者における無症候性脳梗塞（SCI）および大脳白質病変を検討し、脳卒中の危険因子、頸動脈病変、血液凝固マーカー、CHADS₂スコアとの相関を解析した。〔対象および方法〕対象は頭部MRIを施行したNVAF 71例と年齢と性をマッチさせた患者対照71例とし、一過性脳虚血発作や症候性脳梗塞の既往例は除外した。頭部MRI上、SCIを5領域に分類し、側脳室周囲白質病変（PVH）と深部白質病変（DSWMH）をgrade分類した。また、血管性危険因子、最大頸動脈内膜中膜複合体厚、血液凝固マーカー、CHADS₂スコアとの相関を分析した。〔結果〕NVAF患者群では対照群よりSCIの個数が有意に多く、皮質・皮質下、深部白質に多く認められ、DSWMHは有意にgradeが高かった。SCIとDSWMHでは年齢とNVAFが独立した危険因子であった。CHADS₂スコアは皮質・皮質下のSCIの個数と正の相関を認めた。〔考察および結論〕NVAF患者では高率にSCIが存在し、高度白質病変も多かった。また、CHADS₂スコアはSCIのリスク評価にも有用であると考えられた。