

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名 酒井 峻太郎
<p>(論文題目)</p> <p><b>Low creatinine clearance is a risk factor for severe cardioembolic stroke in Japanese female patients</b> (クレアチニンクリアランスの低下は日本人女性における重症心原性脳塞栓症のリスク因子である)</p>	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p><b>【背景】</b> 慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)は心血管イベントのリスク因子であることが報告されている。また心房細動(atrial fibrillation; AF)に伴う心原性脳塞栓症(cardioembolic stroke; CES)は重症で機能予後が不良であるとされ、加えて虚血性脳卒中患者では女性であることが重症化や機能的予後不良と関連することが報告されている。しかし CES 患者における腎機能と予後の関連を男女別に報告した研究は少ない。本研究の目的は、非弁膜症性心房細動(nonvalvular AF; NVAf)を有する CES 患者の重症度および機能予後と腎機能の関連を男女別に検討することである。</p> <p><b>【方法】</b> 2011 年 4 月から 2020 年 3 月までに発症から 48 時間以内に弘前脳卒中・リハビリテーションセンターへ入院した NVAf を伴う CES 患者 1649 例のうち、発症前 modified Rankin Scale(mRS)0 および 1 の 640 例を対象とし、後方視的に検討した。入院時のクレアチニンクリアランス(creatinine clearance; CCr)毎に 3 群(<math>\geq 50\text{ml}/\text{min}=\text{H-CCr}</math>; <math>n=342</math>; 男性/女性=209/133, <math>30\sim 49\text{ml}/\text{min}=\text{M-CCr}</math>; <math>n=227</math>; 男性/女性=108/119, <math>&lt;30\text{ml}/\text{min}=\text{L-CCr}</math>; <math>n=71</math>; 男性/女性=23/48)に振り分けを行った。CCr は Cockcroft-Gault の式<math>[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}/72 \times \text{血清 Cr} \times (\text{女性であれば } 0.85)]</math>を用いて算出した。各群における背景や入院時 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)および退院時 mRS について比較を行った。また NIHSS および mRS と CCr の関連について CES 発症のリスク因子(慢性心不全、高血圧症、糖尿病、脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往)および抗凝固療法の有無で調整を行い、男女別にも同様の解析を行った。さらに estimated glomerular filtration rate(eGFR)毎にも 3 群に振り分け同様の解析を行った。eGFR は日本人向けの推算式(Epidemiology Collaboration Equation by Japanese formula <math>[194 \times (\text{血清 Cr}) - 1.094 \times (\text{年齢}) - 0.287 \times (\text{女性であれば } 0.739)]</math>)を用いて算出した。</p> <p><b>【結果】</b> CCr が低下するほど年齢が高く、女性の割合が多く、また低体重であった。CHADS<sub>2</sub>スコアは L-CCr 群で高値であった。入院時 NIHSS は L-CCr 群で有意に高値であった(L-CCr=14[6-23], M-CCr=13[5-20], H-CCr=8[3-17], <math>p&lt;0.0001</math>)。退院時 mRS も L-CCr 群で有意に高値であった(L-CCr=4[2-5], M-CCr=4[1-5], H-CCr=2[1-4], <math>p&lt;0.0001</math>)。 多変量解析では CCr の低下(L-CCr)は入院時重症化(NIHSS<math>\geq 8</math>; odds ratio [OR] to H-CCr =2.38, 95% confidence interval [CI]=1.34-4.24, <math>P=0.003</math>)および退院時機能的予後不良(mRS<math>\geq 3</math>; OR =3.27, 95% CI=1.84-5.79, <math>P&lt;0.001</math>)の独立したリスク因子であった。 男女別の解析において女性では全体と同様に CCr の低下(L-CCr)は入院時重症化(NIHSS<math>\geq 8</math>; odds ratio [OR] to H-CCr =2.38, 95% confidence interval [CI]=1.34-4.24, <math>P=0.003</math>)および退院時機能的予後不良(mRS<math>\geq 3</math>; OR =3.27, 95%</p>	

CI=1.84-5.79,  $P<0.001$ )の独立したリスク因子であったが、男性では CCr の低下と入院時重症化および退院時機能予後との関連は認められなかった。

eGFR を用いた解析では mRS は eGFR 低下群で有意に高値であり、多変量解析で eGFR の低下との関連が認められたが、NIHSS は有意な差を認めなかった。また男女別の解析においては男女ともに eGFR の低下と入院時重症化および退院時機能予後との関連は認められなかった。

#### 【考察】

本研究において、CCr の低下した CES 患者、特に女性においては入院時の重症度が高く、退院時の機能的予後も不良であることが確認された。さらに性別による違いは CCr では認められたのに対し eGFR では認められなかった。女性の CES 患者における CCr の低下は重症度および機能的予後不良のリスク因子であることが示唆される。

CKD は心血管病や脳卒中の独立したリスク因子であり、さらに脳卒中患者における予後不良の指標であるとも報告されている。これらの報告と同様に本研究でも CES 患者における腎機能低下と機能的予後との関連が示された。特記すべきことは重症度や機能的予後との関連は eGFR の低下よりも CCr の低下で明らかであったことである。CCr の計算式に体重が含まれる一方、eGFR の計算式では体重は含まれない。BMI 低値が CES 患者の重症度や機能的予後と関連する報告がされており、計算式に体重を含むことが CCr と重症度および予後の関連に影響を与えている可能性がある。

虚血性脳卒中における重症度や機能的予後の性別による違いを調べた研究では女性が重症化や予後不良と関連すると報告されている。エストロゲンが虚血性脳卒中に対する保護作用を有し、閉経後の女性では男性に比べて脳卒中の重症化リスクが高まる可能性があることが考えられている。しかし男性の L-CCr 群が  $n=23$  と少数であるため重症度が過小評価されている可能性も否定しきれない。どのようにして男性ではなく女性において CCr の低下が予後に影響を及ぼしているのかについては更なる検討が必要である。

本研究では CCr の低下した CES 患者、特に女性における予後が不良であることが示され、CES の発症を予防するために CCr の低下した患者でも抗凝固療法の導入を検討すべきである。一方でそのような患者では出血リスクも高くなるため抗凝固療法の導入がためられるのも事実である。直接作用型経口抗凝固薬とワーファリンを比較した試験では重度の腎機能障害を有する患者は除外されているが、近年では ELDERCARE-AF 試験においてそのギャップが解消されている。サブ解析において CCr が低下した患者ではエドキサバン群で塞栓イベントは減少していたが消化管出血は増加しており、抗凝固療法導入の際には注意を要する。

#### 【結論】

CCr の低下は日本人女性の CES 患者における入院時重症化および退院時機能予後不良のリスク因子である。