



Association of abnormalities in electrocardiography and ultrasonic echocardiography with the occurrence of cardiovascular disease in patients with...

平林, 顕

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8781号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490006>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Association of abnormalities in electrocardiography and
ultrasonic echocardiography with the occurrence of
cardiovascular disease in patients with advanced chronic
kidney disease

進行した CKD 患者における安静時心電図・心エコー図検査異常と
心血管疾患の関連性

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腎臓・免疫内科学分野 腎臓内科学部門
(指導教員： 小川 渉 教授)

平 林 顕

【背景と目的】

心血管疾患 (CVD) は慢性腎臓病 (CKD) 患者の重大な合併症であり、CKD 患者において、腎機能障害の進行とともに心血管疾患 (CVD) の発症が増加することが知られている。中でも冠動脈疾患は CKD 患者の高率に認める合併症であるが、臨床所見が非典型的であることから診断が困難であることが多い。冠動脈疾患の簡便な検査として心電図検査や心エコー図検査が用いられるが、進行した CKD 患者における心電図異常および心エコー図異常と CVD イベントの関連性を調べた研究はほとんどない。そこで、進行した CKD 患者を対象として、心電図異常と心エコー図検査異常が CVD 発症の予測因子となるかを調べた。

【方法】

研究デザインと患者背景

2010 年 1 月から 2019 年 12 月までに当院腎臓内科に入院した CKDG4-G5 患者、720 人のうち、腎移植を受けた患者、腎炎と診断され治療を受けた患者、ペースメーカーを留置していた患者、心電図検査および心エコー図検査のいずれかが施行されていたなかった患者を除外し、残った 604 人の患者を心電図異常と心エコー図異常の有無で 4 群に分けた。心電図と心エコー図いずれにも異常を認めない群を A 群、心電図のみに異常がある群を B 群、心エコー図検査のみに異常がある群を C 群、いずれにも異常がある群を D 群とした。

安静時心電図異常および心エコー図検査異常の定義

心電図異常の定義は、ST 低下、異常 T 波、異常 Q 波、左脚ブロックのいずれかを認める場合とした。心エコー図検査異常の定義は左室収縮率が 60 未満である場合または左

室壁運動に asynergy を認める場合とした。

臨床評価項目の定義

4 群の患者をそれぞれ 2020 年 6 月まで追跡し、臨床評価項目を CVD イベントの発症として COX 回帰分析を用いて多変量解析を行った。CVD イベントを、安定性狭心症、急性冠症候群、心不全、解離性大動脈瘤、脳卒中と CVD 関連死と定義した。また、非致死性の CVD イベントのみの場合や、CVD イベントに加えて全死因死亡を含めた MACE (Major adverse cardiovascular event) についてもそれぞれ解析を行った。

【結果】

患者背景

心電図と心エコー図の異常の有無にて 4 群にて分けた結果、A 群(いずれにも異常がない群)は 333 人、B 群(心電図のみに異常がある群)は 106 人、C 群(心エコー図検査のみに異常がある群)は 75 人、D 群(いずれにも異常がある群)は 90 人であった。A 群から D 群の患者背景について、D 群では他の群に比べ、男性の割合、喫煙歴、冠動脈疾患の既往、CVD 既往、 β ブロッカーの使用、スタチンの使用、尿酸値、BNP が有意に高かった。また、糖尿病患者は C 群と D 群において他群よりも有意差をもって多かった。

CVD イベント発症

観察期間の中央値は 21 か月(四分位 8 - 41 か月)であり、124 人の患者に CVD イベントを認め、A 群は 45 人 (13.5%)、B 群は 25 人 (23.6%)、C 群は 19 人 (25.3%)、D 群は 35 人 (38.9%) であった。カプランマイヤー法では、D 群における CVD イベントの発症率が最も高く、非致死性 CVD イベントや MACE をアウトカムとした場合でも同様であっ

た。共変量として性別、年齢、喫煙歴、冠動脈疾患の既往歴を投入して多変量解析を行ったところ、A群に比較したCVDイベントの発症率は、C群(ハザード比2.96、 $p < .001$)、D群(ハザード比4.22、 $p < .001$)で有意に高率であった。

追加研究

追加の研究として、抽出した604人のうち、負荷心電図検査または心筋シンチグラフィを施行した141人の患者についても、心電図異常と心エコー図異常との関連性を調べた。141人中40人(28.4%)が負荷心電図または心筋シンチグラフィにおいて異常を認め、その陽性率はA群で9.8%、B群で25.0%、C群で28.0%、D群で56.8%であった。検査を施行した患者の選択バイアスが大きいと考えられるが、D群は他の群と比較して、有意に陽性率が高かった。

【考察】

本研究患者における観察期間中の全CVDイベントおよび非致死性CVDイベントの発症率はそれぞれ15.9%、12.9%であり、これは過去の日本でのコホート研究の結果と一致する。また、入院時に胸痛や胸部違和感を認めた患者はいなかったが、約2年間の追跡期間中に42例(7.0%)に血行再建術を必要とする重大な冠動脈狭窄が認められた。日本の疫学調査によると、CADの有病率は男性で約0.3%、女性で約0.1%でといわれており、このことから進行したCKD患者では一般集団に比べてCADの有病率が高いことが示唆される。以上より、CKD患者におけるCVDの同定は重要であると考えた。

簡便で非侵襲的な検査方法である心電図と心エコー図検査の有用性については、過去のコホート研究にて、心電図および心エコー図所見が正常であればCVDリスクが低い被験者を特定できることが示されていたものの、心電図または心エコー図所見の異常と

CVD との関係を検討した研究はなかった。以前の研究では、腎移植の適応とされた ESKD 患者において、心拍の延長が死亡率の上昇と関連していることが報告されている。さらに、日本人の CKD 患者を対象とした研究では、低駆出率および高左室肥満度がその後の CVD と有意に関連することが示された。そこで、心電図と心エコー図の両方を用いて評価することが有用であると考え、本研究では心電図と心エコー図の異常の有無に基づいて CVD イベントを評価した。

心電図または心エコー図検査に異常のある群、および心電図と心エコー図の両方に異常のある群は、いずれも異常所見のない群に比べて CVD イベント発生率が高かった。冠動脈疾患の既往のある患者の 40%以上と半数近くが両方の検査異常を有していたが、冠動脈疾患の既往を含む交絡因子で調整した Cox 回帰分析の結果、心電図と UCG の両方の異常の存在は、冠動脈疾患だけでなく他の CVD を含む CVD イベント発症の有意かつ独立した危険因子であることが示された。このことから進行した CKD 患者において、心電図異常と心エコー図検査異常は CVD イベントの発症と関連性があると考えられた。

冠動脈疾患の有無と重症度を評価する診断のゴールドスタンダードは冠動脈造影検査(CAG)であるが、侵襲的である他に造影剤を必要とし、検査後に腎機能が悪化する可能性がある。勿論すべての CKD 患者に対して CAG を避けるべきでないが、リスクとベネフィットを考慮し、適切に実施すべき必要がある。さらに、臨床ガイドラインでは、CKD のない無症候性患者に対する冠動脈疾患の検索に非侵襲的検査を推奨している。運動負荷心電図は簡便で利用しやすい検査であり、運動耐容能の指標となり、予後予測に有用であるという利点もある。心筋シンチグラフィもまた、冠動脈疾患に対する最も重要で一般的な非侵襲的心臓診断検査のひとつである。心筋シンチグラフィは、心筋自体の血流状態を検出し、原因血管を予測することができる。進行した CKD 患者では冠動脈疾患の高い有病率を有するため、スクリーニングの閾値を下げ、冠動脈造影検査が有用であると予想される患者を絞り込む必要がある。したがって、安静時心電図や心エコー図の

ような安価で非侵襲的な検査の有用性を検討することが重要である。本研究では、心電図と心エコー図の異常所見と、その後の運動負荷心電図や心筋シンチグラフィによる精密検査の組み合わせにより、冠動脈疾患の存在を検出できると考えた。心筋シンチグラフィまたは運動負荷心電図を施行した 141 例のうち、40 例 (28.4%) に陽性所見がみられた。心筋シンチグラフィや運動負荷試験は、偽陰性や偽陽性の割合が高いため、CKD における冠動脈疾患の検出精度が低下することが報告されている。したがって、心電図異常と心エコー図異常の両方が CVD イベントの予測に適した非常に重要な所見であり、心電図異常と心エコー図異常の両方を有する患者は、無症候性冠動脈疾患を有する可能性が特に高いと考えられる。本研究の結果、心電図と心エコー図の両方に異常のある患者は、異常所見のない患者に比べて CVD イベント発生率が著しく高いことが判明した。これは、両方の異常所見を有する者が冠動脈疾患を合併していることが多かったためと考えられる。したがって、このような患者の冠動脈疾患を検出するために、さらに詳細な検査を行う必要があると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一の点は追跡できなかった症例があるという可能である。に、ほとんどの患者はその後当院に外来通院しており、他の病院から診療情報を入手していたが、それでも追跡が途絶えてしまうケースもあった。第二に、冠動脈疾患の追加スクリーニング検査は全例に実施されたわけではなく、選択バイアスが存在する可能性がある。しかし、冠動脈疾患に対する追加検査を行うかどうかは、カンファレンスにて複数人にて決定したため、その影響は比較的小さいと考えられる。第三に、調整できる交絡因子の数には患者数に応じて限界があるため、解析結果に影響を及ぼす重要な交絡因子を省略している可能性がある。

【結論】

進行した CKD 患者において、心電図異常と心エコー図検査異常は CVD イベントの発症と関連性があると考えられた。また、両方の異常を有している患者群は冠動脈疾患の発症リスクが高いと考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3352 号	氏 名	平林 顕
論文題目 Title of Dissertation	Association of abnormalities in electrocardiography and ultrasonic echocardiography with the occurrence of cardiovascular disease in patients with advanced chronic kidney disease 進行した CKD 患者における安静時心電図・心エコー図検査異常と 心血管疾患の関連性		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner 中田 健一 田守義和 見玉裕之		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景】

心血管疾患 (CVD) は慢性腎臓病 (CKD) 患者の重大な合併症であり、CKD 患者において、腎機能障害の進行とともに心血管疾患 (CVD) の発症が増加することが知られている。中でも冠動脈疾患は CKD 患者の高率に認める合併症であるが、臨床所見が非典型的であることから診断が困難であることが多い。冠動脈疾患の簡便な検査として心電図検査や心エコー図検査が用いられるが、進行した CKD 患者における心電図異常および心エコー図異常と CVD イベントの関連性を調べた研究はほとんどない。申請者らは進行した CKD 患者を対象として、心電図異常と心エコー図検査異常が CVD 発症の予測因子となるかについて検討した。

【方法】

研究デザインと患者背景

2010 年 1 月から 2019 年 12 月までに当院腎臓内科に入院した CKDG4-G5 患者、720 人のうち、腎移植を受けた患者、腎炎と診断され治療を受けた患者、ペースメーカーを留置していた患者、心電図検査および心エコー図検査のいずれかが施行されていたなかった患者を除外し、残った 604 人の患者を心電図異常と心エコー図異常の有無で 4 群に分けた。心電図と心エコー図いずれにも異常を認めない群を A 群、心電図のみに異常がある群を B 群、心エコー図検査のみに異常がある群を C 群、いずれにも異常がある群を D 群とした。

安静時心電図異常および心エコー図検査異常の定義

心電図異常の定義は、ST 低下、異常 T 波、異常 Q 波、左脚ブロックのいずれかを認める場合とした。心エコー図検査異常の定義は左室収縮率が 60%未満である場合または左室壁運動に asynergy を認める場合とした。

臨床評価項目の定義

4 群の患者をそれぞれ 2020 年 6 月まで追跡し、臨床評価項目を CVD イベントの発症として COX 回帰分析を用いて多変量解析を行った。CVD イベントを、安定性狭心症、急性冠症候群、心不全、解離性大動脈瘤、脳卒中と CVD 関連死と定義した。また、非致死性の CVD イベントのみの場合や、CVD イベントに加えて全死因死亡を含めた MACE (Major adverse cardiovascular event) についてもそれぞれ解析を行った。

【結果】

患者背景

心電図と心エコー図の異常の有無にて4群にて分けた結果、A群(いずれにも異常がない群)は333人、B群(心電図のみに異常がある群)は106人、C群(心エコー図検査のみに異常がある群)は75人、D群(いずれにも異常がある群)は90人であった。

CVD イベント発症

観察期間の中央値は21か月(四分位 8 - 41か月)であり、124人の患者にCVDイベントを認め、A群は45人(13.5%)、B群は25人(23.6%)、C群は19人(25.3%)、D群は35人(38.9%)であった。 Kaplan-Meier法では、D群におけるCVDイベントの発症率が最も高く、非致死性CVDイベントやMACEをアウトカムとした場合でも同様であった。

【考察】

本研究患者における観察期間中の全CVDイベントおよび非致死性CVDイベントの発生率はそれぞれ15.9%、12.9%であり、これは過去の日本でのコホート研究の結果と一致する。日本の疫学調査によると、CADの有病率は男性で約0.3%、女性で約0.1%でといわれており、このことから進行したCKD患者では一般集団に比べてCADの有病率が高いことが示唆される。以上より、CKD患者におけるCVDの同定は重要であると考えた。

本研究の結果、心電図と心エコー図の両方に異常のある患者は、異常所見のない患者に比べてCVDイベント発生率が著しく高いことが判明した。

【結論】

本研究は、進行したCKD患者において、心電図異常と心エコー図検査異常はCVDイベントの発症と関連性があり、両方の異常を有している患者群は冠動脈疾患の発症リスクがより高いことを示した価値ある報告である。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。