

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461079

研究課題名(和文) 高血圧症における心房細動の一次予防に関する研究

研究課題名(英文) Primary prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients

研究代表者

堀尾 武史 (HORIO, Takeshi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：50393228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心エコー検査時洞調律で器質的心疾患を有しない高血圧患者1118例を対象とし、その後の心房細動発症に關与する背景因子ならびに心エコー指標を縦断的に調査した結果、多変量解析で有意な独立規定因子となったのは、年齢、喫煙歴、および慢性腎臓病(CKD)の合併であった。また、各種降圧薬ならびにスタチンが心房細動発症におよぼす影響を検討した結果、種々の交絡因子で調整した場合、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬のみが心房細動の新規発症を有意に抑制していた。すなわち、日本人高血圧患者においてCKDの合併は心房細動発症の強力なリスク因子となり、一方RAS阻害薬は心房細動の新規発症を抑制することが示された。

研究成果の概要(英文)：A total of 1,118 hypertensive patients without previous paroxysmal atrial fibrillation (AF) or structural heart disease were enrolled and followed up. By multivariate Cox regression analysis, age, smoking, and the presence of chronic kidney disease (CKD) were significantly related to the occurrence of AF. When the effects of antihypertensive agents and statin on the occurrence of AF were evaluated after adjustment for various confounding factors by multivariate Cox regression analysis, the use of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors was independently associated with a decreased risk of AF. Our findings demonstrate that the complication of CKD is a powerful predictor of new-onset AF and that treatment with RAS inhibitors may have a beneficial effect on the primary prevention of AF in hypertensive patients.

研究分野：循環器病学

キーワード：心房細動 高血圧 縦断研究 慢性腎臓病 レニン・アンジオテンシン系阻害薬

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化に伴い心房細動の発症が顕著に増加しており、その対策が急務の課題となっている。わが国の統計調査でも心房細動は増加の一途をたどっているが、その基礎疾患として最多のものが高血圧症である。心房細動(発作性および慢性)の発症に伴い、患者の生活の質(QOL)は著しく低下し、また脳心血管イベントとくに脳塞栓および心不全の増加やそれによる死亡のリスクが増大する。このように心房細動の合併は高血圧患者の予後に大きな影響を与えるため、その予知や予防法の確立がきわめて重要な課題となる。

高血圧患者における心房細動発症に影響する因子としては、収縮期血圧、心肥大、左房径の増大などが報告されている程度で、高血圧症において心房細動新規発症を予知、予測する手段はまだない。心房細動発症予防に関する薬物介入としては、主に心不全を対象とした海外での臨床試験のサブ解析でレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬すなわちアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が有効であるという成績があるが、これに反する報告も多く存在し、一致した結論が得られていない。スタチンに関しても、心房細動の新規発症防止に有効という成績と無効であるという成績が相半ばしている。このように、心房細動発症に対する一次予防(アップストリーム治療)としてはさまざまな期待がある一方で、まだ確立されたものがない。

2. 研究の目的

本研究では、高血圧患者を対象に種々の臨床、心エコーパラメーターと心房細動発症の関係を縦断的に調査し、心房細動の新規発症に対してどのようなパラメーターが予測因子となり得るか、また予知マーカーとして有用であるかを検討する。さらに、RAS阻害薬を含む各種降圧薬やスタチン等の投与の有無が心房細動の新規発症にどのような影響をおよぼすかを、同様のデータベースを用いて検討する。すなわち、高血圧症における心房細動の発症予測因子を把握し、かつ心房細動発症の一次予防法確立への手掛かりを見出すことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

心エコー検査を施行した高血圧患者のうち、検査時洞調律であり、かつ発作性心房細動の既往、心不全、心筋梗塞、心筋・心膜疾患、弁膜症、左室壁運動異常ならびに透析合併例を除いた例を対象とした。後ろ向き縦断的観察研究にて以下の2つの検討がなされた。研究1:心房細動発症に関与する背景因子、心エコー指標の検討(1118例)研究2:心房細動発症に影響をおよぼす薬剤の検討(1022例)。

心エコーにて心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左房径等を測定し、左室短縮率、左室重量係数、相対壁肥厚度を算出した。心エコー検査と同時期に血液、尿検査を施行し、腎障害の有無、程度を評価した。尿蛋白は随時尿より試験紙法にて測定した。推定糸球体濾過率(eGFR)は、日本人用改訂MDRD簡易式により求めた。慢性腎臓病(CKD)はeGFR < 60 ml/min/1.73m²または尿蛋白(1+)以上と定義した。CKDステージ分類はNational Kidney Foundationのガイドラインに従い、eGFR 90以上および60-89 ml/min/1.73m²で蛋白尿を認めるものをステージ1および2、蛋白尿の有無に関係なくeGFR 30-59、15-29、< 15 ml/min/1.73m²のものをそれぞれステージ3、4、5とした。

上記の各検査後、対象患者は1-2ヶ月毎の外來受診にて定期的なフォローが行われた。診察時に脈・心拍リズムの異常や胸部症状の訴えのある患者には12誘導心電図やホルター心電図検査を適宜施行した。加えて無症候の患者にも年1回12誘導心電図検査が行われた。観察期間中に12誘導またはホルター心電図にて発作性または慢性の心房細動が新たに確認された例を心房細動発症例とし、エンドポイントは初回に心房細動が確認された時点とした。心房細動非発症例に関しては、最終受診日をもって観察終了時点とした。

統計解析に関しては、2群間の比較にはunpaired t-testを、心房細動の累積非発生率解析にはKaplan-Meier法をそれぞれ用いた。心房細動発症に関連する因子の検討は、単変量Cox比例ハザード回帰分析にて候補選定を行い、P < 0.05のものを候補因子として多変量回帰分析にて独立予測因子を決定した。

4. 研究成果

(1)研究1:背景因子、心エコー指標の関連
対象患者は1118例、平均観察期間は4.5年で、観察期間中に57例(1.1%/年)の心房細動新規発症を認めた。

Cox比例ハザード単変量回帰分析にて心房細動発症に関連する心エコー指標を検討したところ、左房径、心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室重量係数、相対壁肥厚度が有意に関連していた(表1)。収縮能の指標である左室短縮率や、拡張能の指標である左室流入血流

表1. 心房細動発症に関連する心エコー指標: Cox比例ハザード単変量回帰分析

	ハザード比(95%信頼限界)	P値
左房径, 5 mm	1.43 (1.10-1.87)	0.008
左室拡張末期径, 5 mm	1.14 (0.87-1.50)	0.348
左室収縮末期径, 5 mm	1.17 (0.89-1.53)	0.272
心室中隔壁厚, 1 mm	1.18 (1.06-1.32)	0.004
左室後壁厚, 1 mm	1.18 (1.05-1.34)	0.006
左室重量係数, 10 g/m ²	1.09 (1.03-1.15)	0.004
相対壁肥厚度, 0.05	1.15 (1.02-1.31)	0.027
左室短縮率, 1%	0.98 (0.94-1.02)	0.250
拡張早期波高(E), 10 cm/sec	1.08 (0.93-1.26)	0.334
心房収縮期波高(A), 10 cm/sec	1.01 (0.88-1.16)	0.906
E/A比, 0.1	1.04 (0.95-1.15)	0.416
E波減衰時間, 10 msec	1.05 (1.00-1.10)	0.056

表2 .心房細動発症に関連する背景因子：Cox 比例ハザード単変量回帰分析

	ハザード比 (95%信頼限界)	P値
年齢, 10歳	1.65 (1.24-2.19)	<0.001
性別, 男性	1.51 (0.89-2.55)	0.128
体格指数 (BMD), 1 kg/m ²	1.01 (0.93-1.09)	0.839
高血圧罹病期間, 1年	1.02 (1.00-1.05)	0.100
喫煙 (現在および過去), あり	2.23 (1.29-3.84)	0.004
糖尿病, あり	1.34 (0.75-2.40)	0.318
脂質異常症, あり	1.11 (0.64-1.93)	0.702
CKD, あり	2.99 (1.77-5.05)	<0.001
収縮期血圧, 10 mmHg	1.06 (0.90-1.25)	0.480
拡張期血圧, 10 mmHg	0.88 (0.69-1.13)	0.316
心拍数, 1拍	0.98 (0.94-1.01)	0.165
ヘモグロビンA1c, 1%	1.02 (0.79-1.31)	0.891
eGFR, 10 ml/min/1.73m ²	0.82 (0.75-0.90)	<0.001
蛋白尿 (≥1+), あり	3.16 (1.87-5.36)	<0.001

速波形の拡張早期波高/心房収縮期波高 (E/A) 比ならびに E 波減衰時間などは有意な関連を示さなかった。

一方、心エコー指標以外の背景因子では、年齢、喫煙、eGFR、蛋白尿、および CKD の有無が有意に関連する因子として挙げられた (表2)。Cox 単回帰分析にて有意な関連を認め心エコー指標ならびに背景因子 (ただし腎機能関連では CKD のみを選択) を独立予測因子として多変量回帰分析を行ったところ、年齢 (ハザード比 1.54 /10 歳、P=0.003)、喫煙 (ハザード比 1.78、P=0.047) に加え、CKD の合併 (ハザード比 2.18、P=0.009) が心房細動発症に対する独立規定因子となっていた。

Cox 比例ハザード解析にて心房細動発症の予測能を CKD ステージ別で検討すると、単変量分析ではステージ3以上で心房細動発症リスクの有意な増加を認め、ステージの進行に伴ってハザード比は顕著に増加した。年齢、喫煙の有無、左房径、左室重量係数等で調整した多変量解析では、ステージ4および5でリスク増加は有意性を保ち、そのハザード比はステージ4で3.08、ステージ5で4.76であった。

(2) 研究2：薬剤の関与

対象患者は 1022 例、平均観察期間は 4.6 年で、観察期間中に 51 例 (1.1%/年) の心房細動新規発症を認めた。

まず、これまで種々の成績があるが一致した見解が得られていない RAS 阻害薬の心房細動発症に対する影響を検討した。RAS 阻害

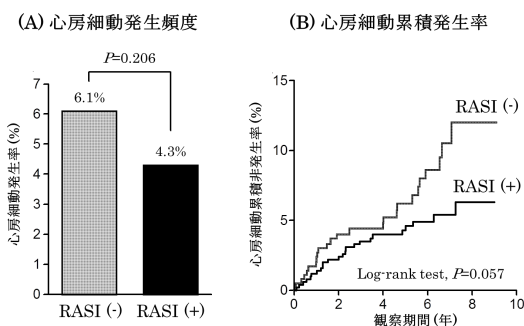


図1 .RAS 阻害薬投与の有無による心房細動発生頻度と累積発生率
RASI : RAS 阻害薬

表3 .心房細動発症におよぼす RAS 阻害薬の影響：Cox 比例ハザード回帰分析

単変量回帰	ハザード比 (95%信頼限界)	P値
RAS阻害薬, あり	0.58 (0.33-1.02)	0.060
多変量回帰	ハザード比 (95%信頼限界)	P値
年齢, 10歳	1.48 (1.09-2.00)	0.011
喫煙 (現在および過去), あり	1.94 (1.06-3.53)	0.031
糖尿病, あり	0.85 (0.42-1.69)	0.638
CKD, あり	2.12 (1.15-3.91)	0.016
左房径, 5 mm	1.36 (1.00-1.85)	0.048
左室重量係数, 10 g/m ²	1.03 (0.96-1.11)	0.447
RAS阻害薬, あり	0.51 (0.29-0.91)	0.022

薬投与の有無に関しては、途中で投薬が中止された例は解析対象から除外し、観察終了時まで ACE 阻害薬あるいは ARB が投与されていた例を RAS 阻害薬投与群、観察期間を通じて RAS 阻害薬の投与がなかった例を非投与群とした。RAS 阻害薬投与の有無による2群で心房細動の新規発症をみたところ、観察全期間での総発生頻度は RAS 阻害薬非投与群 (n=408) に比べ投与群 (n=556) で値は減少していたが、その差は有意ではなかった (6.1% vs 4.3%、P=0.206) (図1A)。Kaplan-Meier 分析による心房細動累積発生率も、非投与群に比べ投与群で減少傾向にあったが、わずかに有意とはならなかった (12.0 vs 6.3%、log-rank test P=0.057) (図1B)。

Cox 比例ハザード単回帰分析にて、RAS 阻害薬使用の心房細動発症への影響度をみたところ、ハザード比 0.58 (95%信頼限界 0.33-1.02、P=0.060) と42%の減少を認めたが、これも統計上わずかに有意ではなかった (表3)。本研究は観察研究のため RAS 阻害薬使用の背景には非使用群に比べ様々な差異があると考えられ、実際 RAS 阻害薬投与群では糖尿病や CKD の合併が有意に高率で、左室重量係数も高値であった。そこで、心房細動の発症や RAS 阻害薬の使用に影響を与える種々の交絡因子 (年齢、喫煙、糖尿病有無、CKD 有無、左房径、左室重量係数) で調整し、Cox 比例ハザード多変量回帰分析を行った。その結果、ハザード比 0.51 (95%信頼限界 0.29-0.91、P=0.022) と49%の有意な減少を認め、RAS 阻害薬の使用は心房細動発症に対する有意な独立抑制因子となっていた (表3)。

次に、他の降圧薬ならびにスタチンの心房細動発症におよぼす影響を、同様に Cox 比例ハザード単変量および多変量回帰分析にて検討した。その結果、Ca 拮抗薬および 遮

表4 .心房細動発症におよぼす各種薬剤の影響：Cox 比例ハザード回帰分析

	単変量回帰		多変量回帰*	
	ハザード比 (95%CI)	P値	ハザード比 (95%CI)	P値
RAS阻害薬, あり	0.58 (0.33-1.02)	0.060	0.51 (0.29-0.91)	0.022
Ca拮抗薬, あり	1.79 (0.71-4.53)	0.222	1.18 (0.46-3.07)	0.728
β遮断薬, あり	1.02 (0.57-1.85)	0.939	0.86 (0.47-1.58)	0.627
利尿薬, あり	1.92 (1.03-3.57)	0.041	1.04 (0.52-2.07)	0.910
スタチン, あり	0.53 (0.27-1.06)	0.074	0.55 (0.27-1.10)	0.092

CI : 信頼限界、*年齢、喫煙、糖尿病、CKD、左房径、左室重量係数で調整

断薬は単変量、多変量とも有意な影響はなく、利尿薬では単変量で有意に増加していたが、多変量ではその影響は消失した(表4)。これは心房細動の発症に有意な影響をおよぼすCKD(研究1より)で利尿薬が多く使われていたことがバイアスになったものと考えられた。スタチンに関しては、単変量回帰にて抑制傾向を認めるものの有意ではなく、多変量回帰分析にてやはり有意な抑制には至らなかった(ハザード比0.55、95%信頼限界0.27-1.10、P=0.092)。

(3) まとめ

高血圧患者において心房細動の新規発症に関連するリスク因子として、左房径、左室重量係数、年齢、喫煙の他にCKDの合併が挙げられ、とりわけCKDの進行したステージで心房細動の発症リスクは顕著に高まった。心房細動発症の抑制には、CKDを早期に把握し、さらに何らかの介入にてCKDの進展を防ぐあるいは遅らせることが重要であると考えられる。

一方、心房細動の新規発症に影響を与える薬剤としては、種々の交絡因子で調整した結果、今回検討した各種降圧薬およびスタチンの中ではRAS阻害薬のみが心房細動発症に対して有意な抑制効果を発揮することが確認された。RAS阻害薬は心房細動発症のリスク因子となる心肥大やCKDに対しても進展抑制効果をもつことから、RAS阻害薬の使用は心房細動の一次予防に有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計7件)

堀尾武史、秋山真樹、岩嶋義雄、吉原史樹、中村敏子、河野雄平：高血圧心と心房細動発症およびその予防 - 有効なアップストリーム療法はあるのか 第38回日本高血圧学会総会(シンポジウム) 2015年10月11日、愛媛県県民文化会館(愛媛県・松山市)

堀尾武史、秋山真樹、岩嶋義雄、吉原史樹、中村敏子、河野雄平：日本人高血圧患者におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の心房細動新規発症抑制効果。第38回日本高血圧学会総会、2015年10月10日、愛媛県県民文化会館(愛媛県・松山市)

堀尾武史、秋山真樹、岩嶋義雄、吉原史樹、中村敏子、河野雄平：Risk Factors and Protective Agents for New-Onset Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. 第79回日本循環器学会学術集会(シンポジウム) 2015年4月25日、リーガロイヤルホテル大阪(大阪府・大阪市)

秋山真樹、堀尾武史：プライマリーケア医師の心房細動治療に対する意識調査。第62回日本心臓病学会学術集会、2014年9月26日、仙台市民会館(宮城県・仙台市)

秋山真樹、鼠尾晋太郎、井口朋和、西村哲、堀尾武史：発作性心房細動の有病を心エコー図法で指摘できるか - 心機能良好でE/A高値の高齢者は高率に発作性心房細動を認める。第25回日本心エコー図学会学術集会、2014年4月17日、石川県立音楽堂(石川県・金沢市)

秋山真樹：真の“スーパーノーマル”(若年者と同様の心機能を有する高齢者)はあり得るのか - 心エコー図法で“スーパーノーマル”パターンを呈する被験者について、その基礎心疾患を解明する。川崎医学会総会 第4回川崎医科大学学術集会、2013年8月3日、川崎医科大学(岡山県・倉敷市)

堀尾武史：高血圧症における心房細動発症の予知と予防に関する研究。川崎医学会総会 第4回川崎医科大学学術集会、2013年8月3日、川崎医科大学(岡山県・倉敷市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀尾 武史 (HORIO, Takeshi)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：50393228

(2) 研究分担者

秋山 真樹 (AKIYAMA, Maki)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：90309592