授与番号	乙第　788　　号

論文内容の要旨

Comparison of the $CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc and R_2CHADS_2 Scores in Japanese Patients with Non-valvular Paroxysmal Atrial Fibrillation Not Receiving Anticoagulation Therapy
（本邦の非弁膜症性心房細動例における虚血性脳卒中のリスク層別化：$CHADS_2$ スコア、CHA_2DS_2-VASc スコアならびに R_2CHADS_2 スコアとの比較）

（芳沢礼佑，小松隆，椚田房紀，小澤真人，大和田真玄，佐藤嘉洋，森野禎浩，中村元行）

Ⅰ．研究目的

弁膜症性心房細動（NVAF）患者を虚血性脳卒中の理数に応じて層別化するために，R2CHADS2 スコアが新たに提案された（Piccini. Circulation 2013）．我々は以前に本邦での発作性心房細動患者の心血管イベントのリスク層別化に CHADS2 と CHA2DS2-VASc スコアが有用であることを示した．しかし，本邦の非弁膜症性心房細動（PNVAF）患者における虚血性脳卒中/全身性血栓塞栓症（IS/SE）のリスク層別化に $CHADS_2$ スコア，CHA_2DS_2-VASc スコア，または R_2CHADS_2 スコアが最も有用であるか依然として不明である．

本研究の目的は，本邦における抗凝固療法未施行の PNVAF 患者を対象に，$CHADS_2$ スコア，CHA_2DS_2-VASc スコアならびに R_2CHADS_2 スコアに準じた虚血性脳卒中の発症を後ろ向きに調査することである．

Ⅱ．研究対象ならび方法

1995 年 6 月～2008 年 8 月までに，抗凝固療法未施行の非弁膜症性発作性心房細動 332 例(男性 224 例，年齢 65±13 歳，平均観察期間 53±35 ヶ月)を対象に，$CHADS_2$ スコア，CHA_2DS_2-VASc スコアならびに R_2CHADS_2 スコアに準じた虚血性脳卒中の発症を後ろ向きに調査した．

Ⅲ．研究結果

(1)平均 $CHADS_2$ スコアは 1.2±1.2 点，平均 CHA_2DS_2-VASc スコアは 2.0±1.6 点，R_2CHADS_2 スコア 1.6±1.6 点であった．$CHADS_2$ スコア 1 点以下の低リスク群は 69%，CHA_2DS_2-VASc スコア 1 点以下の低リスク群は 40%の割合であった．(2)虚血性脳卒中の年間発症率は，それぞれ $CHADS_2$ スコア 0 点群が 0.2%，1 点群が 0.9%，2 点群が 2.8%，3 点群が 9.4%，4 点以上群が 10.9%，CHA_2DS_2-VASc スコア 0 点群が 0%，1 点群が 0.6%，2 点群が 1.0%，3 点群が 2.0%，4 点群が 5.5%，5 点群が 9.1%，6 点以上群が 13.7%，R_2CHADS_2 スコア 0 点群が 0.2%，1 点群が 0.6%，2 点群が 3.3%，3 点群が 5.0%，4 点群が 5.8%，5 点以上群が 7.7%であり，いずれのスコアも高値な群ほど年間発症率はより高率となった．(3)多変量ロジスチック解析によれば，$CHADS_2$ スコア（odds ratio[OR] 4.7, $P<0.001$），CHA_2DS_2-VASc スコア（OR 4.2, $P<0.001$）ならびに R_2CHADS_2 スコア（OR 2.3, $P<0.001$）は，いずれも虚血性脳卒中の独立した予測因子となった．(4)虚血性脳卒中に対する予測能を受信者動作特性曲線（ROC）で検討すると，ROC 下面積はそれぞれ $CHADS_2$ スコア

0.865(P<0.001)，CHA_2DS_2-VASc スコア 0.899(P<0.001)，R_2CHADS_2 スコア 0.851(P<0.001)であった.

Ⅳ. 結　　語

$CHADS_2$ スコア，CHA_2DS_2-VASc スコア，R_2CHADS_2 スコアはいずれも本邦における虚血性脳卒中のリスク層別化指標として有用である.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者
主査　教授　旭　浩一（内科学講座　腎・高血圧内科学分野）
副査　教授　森野禎浩（内科学講座　循環器内科学分野）
副査　准教授　田代　敦（臨床検査医学講座）

非弁膜症性発作性心房細動(PNVAF)に対する抗凝固療法はわが国において「日本循環器学会ガイドライン 2008」が発出された 2008 年以降，標準治療と位置付けられている．一方，PNVAF 患者における虚血性脳卒中/全身性血栓塞栓症(IS/SE)のリスク層別化に $CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc, および R_2CHADS_2 の 3 つのスコアが開発され抗凝固療法管理の指標として使用されている．

本論文では 1995 年 6 月～2008 年 8 月までに，抗凝固療法未施行の日本人 PNVAF 332 例（男 224 例，年齢 65±13 歳）を各スコアで層別し IS 発症を後方視的に観察（平均観察期間 53±35 カ月），各スコアの有用性を検討した．その結果，IS の年間発症率は，各スコアとも高値なほどより高率で，多変量ロジスティック回帰分析による IS 発症に対する各スコアのオッズ比はそれぞれ $CHADS_2$ 4.7, CHA_2DS_2-VASc 4.2, R_2CHADS_2 2.3(いずれも $p<0.001$)であった．また，IS 発症に対する各スコアの受信者動作特性曲線下面積はそれぞれ CHA_2DS_2-VASc 0.899, $CHADS_2$ 0.865, R_2CHADS_2 0.851(いずれも $p<0.001$)の順でいずれもリスク評価に有用と結論した．

現在のガイドラインに準拠する診療実践において，PNVAF の抗凝固療法未導入例の自然経過による IS 発症率を長期に亘り追跡調査するのは不可能であり，過去に同様の報告もなく本論文の知見は貴重である．また日本人で欧米と同様，「2020 年改訂版日本循環器学会不整脈薬物治療ガイドライン」で推奨される CHA_2DS_2-VASc または $CHADS_2$ スコアのいずれかを用いたリスク管理を行う妥当性を支持する新知見の一つと言える．よって本論文は学位に値する．

試験・試問の結果の要旨

研究内容ならびに関連領域の学識に関して「症例選択・除外基準の妥当性」，「非弁膜症性心房細動のリスク評価の国際的趨勢やわが国における現況」，「$CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc, または R_2CHADS_2 スコアの臨床実践における適用」などについて試問を行い，適切な解答を得た．学位に値する学識を有していると考える．

参考論文

1. Relationship between impairment of the vascular endothelial function and the CHA_2DS_2-VASc score in patients with sinus rhythm and non-valvular atrial fibrillation（非弁膜症性心房細動例と洞調律例における血管内皮障害と CHA_2DS_2-VASc スコアとの関連性）（小松隆，他 8 名と共著）．Internal Medicine 57 巻，15 号(2018 年)：p2131-2139
2. Prolonged autonomic fluctuation derived from parasympathetic hypertonia after carotid endarterectomy but not stenting（頸動脈内膜摘除術と頸動脈ステント留置術前後での頸動脈圧受容体機能の評価）（網野真理，他 10 名と共著）．Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 28 巻，1 号(2019 年)：p10-20
3. Radiofrequency catheter ablation for inappropriate sinus tachycardia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report（全身性エリテマトーデスに合併した不適切洞頻脈に対する高周波カテーテルアブレーション）（芳沢礼佑，他 3 名と共著）．European Heart Journal-Case Report 3 巻，3 号（2019 年）：p1-6
4. Comparison between $CHADS_2$ and CHA_2DS_2-VASc score for risk stratification of ischemic stroke in Japanese patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation not receiving anticoagulant therapy（本邦の非弁膜症性心房細動例における虚血性脳卒中のリスク層別化：$CHADS_2$ スコアと CHA_2DS_2-VASc スコアの比較）（小松隆，他 6 名と共著）．International Heart Journal 15 巻，2 号(2014 年)：p119-125
5. たこつぼ心筋症が合併した肥大型心筋症の 1 例(芳沢礼佑，他 8 名と共著)．心臓 46 巻，2 号（2014 年）：p230-236