

特別講演

「心房細動・心原性脳塞栓症と抗凝固療法：最近の考え方」

弘前大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学講座
教授 富 田 泰 史

はじめに

心房細動は高齢者に多く、その最も大きな問題は心原性脳塞栓症の主たる原因となることである。これは心原性脳塞栓症が他の病型の脳梗塞に比して重症となりやすく、寝たきり～致命的となる患者の割合が高いためである。心原性脳塞栓症発症予防のためには、心房細動患者における塞栓症発症リスクを正しく評価し、適切な抗凝固療法を実施することが必要である。最近では抗凝固療法に関する大規模ランダム化比較試験だけではなく、実臨床を反映した観察研究(リアルワールドデータ)が数多く報告されるようになり、抗凝固療法の診療現場における実態とその課題が明らかになりつつある。

超高齢社会を迎えるわが国においては、心原性脳塞栓症発症予防は喫緊の課題であり、日本人における抗凝固療法の最近の考え方について概説する。

心原性脳塞栓症と健康寿命

脳血管疾患の死亡率は年々減少しているものの、要介護度別の介護が必要となった原因では、要介護度が重くなるにつれ脳血管障害の割合が増加し、要介護5(寝たきり)における脳血管障害の割合は約30%である。日本人男性の平均寿命は80歳、女性は86歳であるが、日常生活に制限のない期間である健康寿命は男性が71歳、女性は74歳であり、平均寿命と健康寿命との差は男性では9年、女性では12年である。健康寿命延伸のためには脳血管疾患への早急な対策が求められている。

脳梗塞は大きく3つの病型(ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症)に分類される。脳卒中データバンク2015によると、この3つの病型の中で心原性脳塞栓症は最も重症であり、心原性脳塞栓症患者の50-60%は寝たきりもしくは死亡に至る¹⁾。心原性脳塞栓症の主たる原因である心房細動の有病率は、加齢とともに増加する。実際に弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに搬送された心原性脳塞栓症患者の年齢分布では、80歳以上が全体の51%を占め、男女とも加齢とともに心原性脳塞栓症発症の頻度が増えていた。特に女性では80歳以上の患者が全体の66%であった。さらに女性は男性と比較し入院時の重症度ならびに退院時の予後が有意に不良であった²⁾。平均寿命と比べて女性の健康寿命は短い、その要因の一つは心原性脳塞栓症であることが推察された。

心房細動有病率と心原性脳塞栓症発症リスク

心房細動有病率は加齢とともに増加する。津軽地域5市町村(弘前市, 平川市, 板柳町, 藤崎町, 田舎館村)における国民健康保険データベースを用いた検討では、男女とも加齢とともに心房細動有病率は増加し、全国規模の調査と比較すると、特に60歳以上で心房細動有病率は増加していた。青森県では心房細動発症のリスクとなりうる高血圧や肥満、飲酒の割合が高く、このような生活習慣病克服へ向けた対策が、早急に求められている。

わが国では、非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症発症リスクの評価・層別化と抗凝固療法の適応基準として、CHADS₂スコア[Congestive heart failure(心不全), Hypertension(高血圧), Age(75歳以上), Diabetes Mellitus(糖尿病), Stroke/TIA(脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往)]に基づくリスク管理法が、心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)により提示されている³⁾。C, H, A, Dには各1点を、Sには2点を付与し合計する。点数が高いほど血栓塞栓症発症リスクは高くなり、一般に2点以

上を高リスク、1点を中等度リスク、0点を低リスクとしている。このスコアの日本人における有用性は既に報告されているものの、CHADS₂スコアを構成する因子のなかで、年齢(75歳以上)、高血圧、そして脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往の3つが心原性脳塞栓症発症の有意な危険因子であり、日本人では必ずしもCHADS₂スコアを構成する因子すべてが心原性脳塞栓症発症に寄与するわけではないことに注意する必要がある⁴⁾。最近、心原性脳塞栓症発症に関する新たな危険因子として、低体重ならびに発作性心房細動に対する持続性心房細動が伏見心房細動レジストリーより報告されている^{5,6)}。この新しい危険因子が、単独のレジストリーだけでなく日本全体の心房細動患者の危険因子になり得るのか、大規模な統合解析が進行中であり、その結果が待たれている。

心原性脳塞栓症発症予防のための抗凝固療法の現状と課題

心房細動治療(薬物)ガイドラインではCHADS₂スコア1点以上で抗凝固療法が推奨されている³⁾。2011年より直接経口抗凝固薬(Direct oral anticoagulant, DOAC)が次々と発売され、DOACはよくコントロールされたワルファリンと同等もしくはそれ以上の有効性と安全性を有することが大規模ランダム化比較試験により報告されている⁷⁾。ガイドラインにおいても同等レベルの適応がある場合はDOACがワルファリンよりも望ましいとされている。津軽地域ならびに京都市伏見区においてもDOACの処方年々増加しているものの、CHADS₂スコア1点以上の心房細動患者の20~30%において抗凝固療法がなされていない実態が明らかとなった(抗凝固薬のUnder use)。さらに伏見心房細動レジストリーでは、DOAC減量処方患者の50~70%において減量基準が守られておらず、抗凝固薬のUnder doseも明らかとなった。これらの結果として、DOAC内服患者とワルファリン内服患者では脳梗塞全身塞栓症発症イベントならびに大出血発症イベントに差を認めず、大規模ランダム化比較試験とは異なる結果が、伏見心房細動レジストリーより報告された⁸⁾。

弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに搬送された心原性脳塞栓症患者では、その71%において、発症時に抗凝固療法が実施されていなかった(Under use)⁹⁾。治療域のワルファリン内服患者ならびにDOAC内服患者では、入院時重症度ならびに退院時予後が、抗凝固薬未治療患者ならびに治療域に達していないワルファリン内服患者と比較して良好であり、適切な抗凝固療法は心原性脳塞栓症発症予防のみならず重症化予防にもなりうることを報告した¹⁰⁾。一方、何らかの理由によりDOAC内服中断中の患者では、入院時重症度ならびに退院時予後が不良であり、DOAC内服中のアドヒアランス確保の重要性が明らかとなった¹⁰⁾。

おわりに

抗凝固療法の実施にあたっては心房細動患者の血栓塞栓症発症リスクを正しく評価し、適切に抗凝固薬を投与することが肝要である。抗凝固療法の課題として、Under use, Under dose, そしてアドヒアランスが挙げられる。健康長寿を目指すわが国にとって、これらの課題を克服していく努力が求められている。

参考文献

- 1) Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, Kobayashi S; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Cardioembolic stroke is the most serious problem in the aging society: Japan standard stroke registry study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:811-4.
- 2) Tomita H, Hagii J, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Hitomi H, Kamada T, Seino S, Takahashi K, Baba Y, Sasaki S, Uchizawa T, Iwata M, Matsumoto S, Shoji Y, Tanno T, Osanai T, Yasujima M, Okumura K. Impact of sex difference on severity and functional outcome in patients with cardioembolic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:2613-8.

- 3) 日本循環器学会合同研究班報告：心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
- 4) Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al : Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy -Pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry- . *Circ J.* 2015;79:432-8.
- 5) Hamatani Y, Ogawa H, Uozumi R, et al: Low body weight is associated with the incidence of stroke in atrial fibrillation patients - Insight from the Fushimi AF Registry. *Circ J.* 2015;79:1009-17.
- 6) Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, et al: Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke.* 2015;46:3354-61.
- 7) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
- 8) Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Ogawa H, Abe M, Morita S, Akao M. Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients - Fushimi AF Registry. *Circ J.* 2017;81:1278-85.
- 9) Okumura K, Hagii J, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Yasujima M, Tomita H. Prothrombin time on admission in patients with cardioembolic stroke and intracranial hemorrhage occurring during warfarin treatment in the direct oral anticoagulant era. *Rinsho Shinkeigaku.* 2016;56:309-17.
- 10) Tomita H, Hagii J, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Hitomi H, Kamada T, Seino S, Takahashi K, Sasaki S, Yasujima M, Okumura K. Severity and functional outcome of patients with cardioembolic stroke occurring during non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1430-7.