

概要

平成27年度(第20回)
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題

心房細動から脳卒中に至る合併症リスク層別化の開発と重症化予防に向けての治療戦略

(Development of risk stratification system and therapeutic strategy to prevent severe cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation)

弘前大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学講座 准教授
富田 泰史

日本人における非弁膜症性心房細動患者の脳塞栓症発症リスクの評価と層別化

心房細動は高齢者に多く、60歳を過ぎるとその罹患率は指数関数的に増加する。特に超高齢化社会に突入しつつあるわが国では、2030年における心房細動患者数は約105万人に達すると予想され、これに健診で検出・診断されにくい発作性心房細動を加えると、その数は150万人以上に達すると推測されている。心房細動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。しかも一旦脳塞栓症を発症すると致命的となるか重度の機能障害を残すことが多い。心房細動、特に非弁膜症性心房細動患者の脳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、日本では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提示されている。一方、欧米では真の低リスク患者を層別化することができるCHA₂DS₂-VAScスコア(75歳以上を2点とし(A₂), 65歳から74歳を(A), 冠動脈疾患などの血管疾患を(V), そして女性を(Sc))が提唱されている。我々は、弘前大学ならびにその関連施設を含む全国の心房細動患者7937人が登録されたJ-RHYTHM Registryのサブ解析において、CHADS₂スコアが日本人の心房細動患者においても塞栓症発症リスクの層別化に有用であることを報告した¹⁾。さらに欧米では塞栓症発症のリスク因子とされている女性(Sc)は、日本では塞栓症発症のリスクとはならないことを示し、“CHA₂DS₂-VASc”スコアよりも“CHA₂DS₂-VA”スコアが有意に優れていることを統計学的手法(c-statisticならびにnet reclassification improvement)を用いて証明した²⁾。

抗凝固療法中の出血性合併症発症リスクの評価と層別化

心房細動患者では、脳塞栓症発症リスクに応じた抗凝固療法がなされる。抗凝固療法中の合併症である出血性イベントの発症リスク層別化に関して、欧米ではHAS-BLEDスコア〔Hypertension (高血圧), Abnormal renal and liver function (腎機能障害/肝機能障害), Stroke (脳卒中既往), Bleeding (出血性疾患), Labile INRs (PT-INRコントロール不良), Elderly (高齢者>65歳), Drug (抗血小板薬やNSAIDs, アルコール)〕が提唱されている。点数が高いほど出血リスクは高くなり、スコア3点以上が高リスクである。J-RHYTHM Registryのサブ解析では、抗凝固薬ワルファリン(ビタミンK拮抗抗凝固薬)は全体として入院を要する大出血イベントの年間発生率を0.5%から1.1%に増加させ(オッズ比2.26)、頭蓋内出血の年間発生率を0.2%から0.4%に増加させた(オッズ比1.86)。特にワルファリン内服群におい

では HAS-BLED スコア 3 点以上で大出血イベント発症が著しく増加した。すなわち、日本人においても HAS-BLED スコアが抗凝固療法中の出血性合併症リスクの層別化に有用であることを報告した¹⁾。

では、HAS-BLED スコアを構成するリスク因子全てが、日本人の出血リスクとなりうるのだろうか？ J-RHYTHM Registry のサブ解析では、出血性疾患 (B)、PT-INR コントロール不良 (L)、高齢者 (E)、抗血小板薬内服 (D) が大出血イベントに寄与する因子であり、脳卒中既往 (S) ならびに出血性疾患 (B) が脳出血イベントに寄与する因子であった³⁾。特筆すべきこととして、脳出血イベントにおける出血性疾患 (B) のオッズ比が 5 を超えており、脳卒中既往 (S) のオッズ比も 3 を超え高値であった。すなわち、HAS-BLED スコアが 2 点以下であっても、これらのリスク因子を有する非弁膜症性心房細動患者では抗凝固療法中の出血リスクに十分に注意を払う必要がある。

心房細動アブレーション：コンタクトフォースカテーテルを用いた肺静脈隔離術

心房細動のアブレーション治療として、カテーテルを用いた肺静脈隔離術が行われている。しかし、従来のカテーテルを用いた方法では、術後長期における心房細動/頻拍の再発が問題となっていた。新規に開発されたコンタクトフォースカテーテルは、カテーテル先端の圧センサーにより心筋に対する接触圧力をリアルタイムで表示できる。このカテーテルの心房細動/頻拍の再発予防における有用性を、従来法と比較したところ、コンタクトフォースカテーテルによる肺静脈隔離術により、有意に心房細動/頻拍の再発率が抑制された^{4, 5)}。当科における最近の一年間の心房細動アブレーションの件数は 259 件であり、さらなるアブレーション件数の増加が予測されている。

抗凝固療法中に発症した脳塞栓症ならびに脳出血の重症度と予後

心房細動の合併症として重要な心原性脳塞栓症の入院時重症度ならびに退院時予後における性差の影響は明らかではなかったが、弘前脳卒中・リハビリテーションセンターへ搬送された心原性脳塞栓症患者の解析により、女性が男性と比較して有意に入院時重症度が高く、退院時予後が悪いことを多変量解析ならびに傾向スコア解析により明らかにした⁶⁾。

非ビタミン K 拮抗性経口抗凝固薬である NOAC (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) のワルファリンに対する有効性と安全性はいくつかの大規模試験により示されているが、NOAC 内服中に発症した脳卒中患者の入院時重症度や退院時予後については明らかにされていない。弘前脳卒中・リハビリテーションセンターへ搬送された脳出血患者の解析により、NOAC 内服中に発症した脳出血患者の血腫量はワルファリン内服中に発症した患者と比較して少なく、血腫拡大を認めず、退院時重症度も有意に良好であることを報告した⁷⁾。さらに、NOAC 内服中に発症した心原性脳塞栓症患者の入院時重症度ならびに機能的予後は、ワルファリン内服が治療域にコントロールされた患者と同等であり、抗凝固薬未治療群患者ならびにワルファリン内服中にもかかわらず治療域に達していない患者よりも良好であることを報告した⁸⁾。注意すべき点として、数名の患者では NOAC 内服中にもかかわらず入院時重症度ならびに機能的予後が不良であった。これらの患者では NOAC が何らかの理由で中断されており、NOAC 内服におけるアドヒアランスの重要性が示唆された。

これら NOAC 内服中に発症した脳出血患者ならびに脳塞栓症患者の入院時重症度や退院時予後についての報告は、抗凝固療法を推進する上でも臨床的に非常に有用な情報である。

おわりに

超高齢化社会を迎えるわが国では心房細動患者における心原性脳塞栓症予防対策、すなわち抗凝固療法は喫緊の課題である。個々の症例において塞栓症リスク評価と出血リスク評価を正しく行い、リスクに応じた適切な抗凝固療法を実施することが求められている。さらに心房細動アブレーション治療の最近の進歩は顕著であり、今後益々の発展が期待されている。

参考文献

- 1) Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamashita T, Tomita H, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators. Validation of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2014;78:1593-1599.
- 2) Tomita H, Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamashita T, Origasa H, Tsushima E; J-RHYTHM Registry Investigators. Validation of risk scoring system excluding female sex from CHA₂DS₂-VASc in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2015;79:1719-1726.
- 3) Tomita H, Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamashita T, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators. Assessment of risk factors for bleeding in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation receiving warfarin treatment: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Int J Cardiol*. 2015;201:308-310.
- 4) Kimura M, Sasaki S, Owada S, Horiuchi D, Sasaki K, Itoh T, Ishida Y, Kinjo T, Tomita H, Okumura K. Comparison of lesion formation between contact force-guided and non-guided circumferential pulmonary vein isolation: a prospective, randomized study. *Heart Rhythm*. 2014;11:984-991.
- 5) Itoh T, Kimura M, Tomita H, Sasaki S, Owada S, Horiuchi D, Sasaki K, Ishida Y, Kinjo T, Okumura K. Reduced residual conduction gaps and favorable outcome in contact force-guided circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;18:531-537.
- 6) 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;24:2613-2618.
- 7) Hagii J, Tomita H, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Hitomi H, Kamada T, Seino S, Takahashi K, Baba Y, Sasaki S, Uchizawa T, Iwata M, Matsumoto S, Osanai T, Yasujima M, Okumura K. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment: comparison with those during warfarin. *Stroke*. 2014;45:2805-2807.
- 8) 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;24:1430-1437.