

紙 上 再 録

m3.com MR君コンテンツ

「どう診る? どう治す? 心房細動」

～ 広がる治療アプローチ ～

マスターシリーズ 第15～17回

アップストリーム治療： 心房細動の発生・進行を 抑えるために



監修 | 医療法人 土橋内科医院
小田倉 弘典 先生

- p.1 第15回 RAS阻害薬等によるリモデリング抑制の可能性
- p.8 第16回 リスク因子のトータルマネジメントという考え方
- p.13 第17回 主要な基礎疾患に対する治療実践のポイント

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

第15回

アップストリーム治療： 心房細動の発生・進行を抑えるために（1）

～RAS阻害薬等によるリモデリング抑制の可能性～



これまでの本マスターシリーズでは、心房細動そのものに対する治療法として、抗不整脈薬などによる薬物療法と非薬物療法のカテーテルアブレーションを取り上げ、それぞれのエキスパートでいらっしゃる先生方に掘り下げた解説を頂いてきました。これらはいずれも実際に心房細動が起こってしまったからの治療戦略ですが、これに対し、そもそも心房細動を発生させるような基質の形成自体を抑制しようという治療戦略がアップストリーム治療です。アップストリーム治療は、2001年にその考え方が提唱された当初は、特にレニン・アンジオテンシン系を標的とし、心房の構造的・電氣的リモデリングを引き起こす神経体液性因子を是正することを意味していました。しかしその後、複数の否定的な検証結果が報告された結果、現在はさらに上流、つまりそのような神経体液性因子の根源にある基礎疾患の治療をも含むような概念に変化しつつあります。

このような経緯を踏まえ、今回から計3回にわたるテーマとして、心房細動のアップストリーム治療における考え方の整理と、プライマリケアにおける今日のアップストリーム治療実践のポイントに焦点を当てます。お話を伺うのは、仙台市立病院循環器科 医長という経歴を経て、現在は土橋内科医院の院長として心房細動診療に携わっていらっしゃる小田倉弘典先生です。初回となる今回は、アップストリーム治療が提唱された当初の考え方と、それに伴って蓄積された様々なエビデンス、結果として明らかにされつつあるRAS阻害薬やスタチンの今日の役割等をご解説頂きます。

2000年代に心房細動治療の現場を席卷したアップストリーム治療という概念ですが、提唱当初から現在に至るまでの間に、その考え方は大きく変化したように思われます。まずはその点を整理するため、提唱された当時のアップストリーム治療について、概念や登場の経緯などを詳しく教えて頂けますか。

不整脈治療がブラックボックス的な薬物治療から病態生理学の理解に基づく薬物治療へと転換するなか、不整脈基質の形成を促す神経体液性因子という「上流」が心房細動治療の標的として注目された

心房細動のアップストリーム治療という考え方は、1990年代に生じたSicilian Gambitを中心とする不整脈治療アプローチの全面的な見直しという大きな流れのなかで提唱されました。それまで、不整脈の薬物治療は基本的に経験則に基づいて行われており、不整脈の心電図所見から薬剤選択に至る経路は、ほぼブラックボックスの状態でした。事実、私が研修医になったのは1987年ですが、初めの10年間ほどは「この不整脈であればこの薬」という形で、ほぼ経験のみに基づいて抗不整脈薬を処方することが多

かったと記憶しています。Sicilian Gambitを転機に不整脈の発生機序と薬物の電気生理学的特性に関する議論が重ねられ、現在のようなイオンチャンネルや受容体等の理解を基にした論理的な薬物治療が確立されていくわけですが、この際、発現した不整脈に対する抗不整脈薬の作用機序と同時に注目されたのが、そもそも不整脈が発現する前の基質形成過程、つまり不整脈発現過程の「上流」における治療でした。

どうということかといいますと、Sicilian Gambitでは、不整脈の

発生機序が「①遺伝的要因や基礎疾患、環境ストレス等のリスク因子の発生」→「②リスク因子から神経体液性因子を介しての不整脈基質の形成(構造的・電気的リモデリング)」→「③不整脈の発現」の3段階を経ることが示されました¹⁾(図1)。これを機に、特に慢性進行性疾患である心房細動において②のリモデリング

に関する研究が進められ、リモデリングを直接的に誘引している神経体液性因子を抑制することで心房細動を発現前に予防できるのではないか、という仮説が主張されるようになりました。これが心房細動のアップストリーム治療の始まりです。

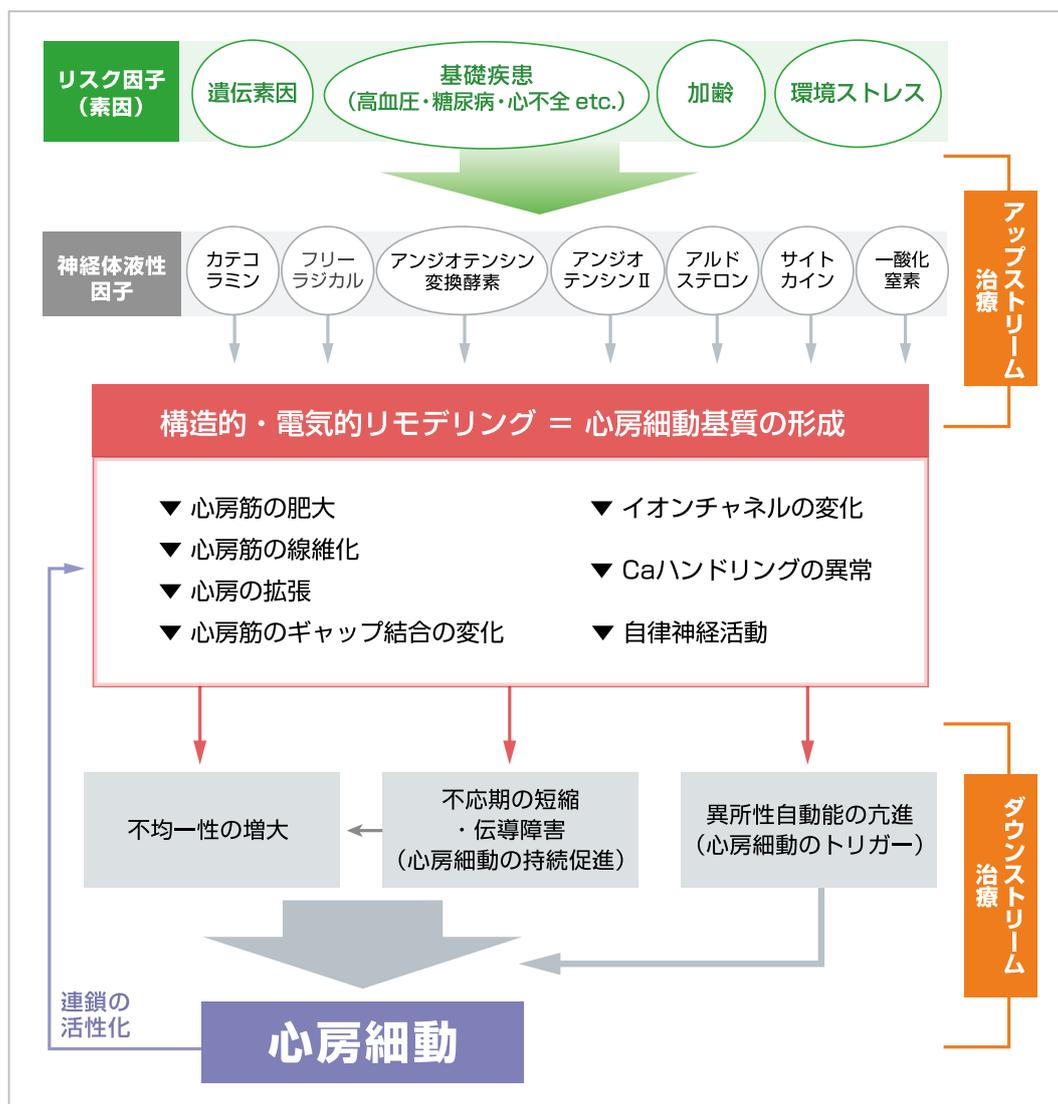


図1：心房細動の発生機序と治療アプローチ

仮説を支持する研究報告が相次いで発表され、ACE阻害薬やARBを用いた心房細動基質の形成抑制に期待が高まった

心房細動を発症させるような基質の形成、つまりリモデリングを上流で阻止することを考えた場合、数ある神経体液性因子の中でも、病態生理学の観点から最も寄与が大きいと考えられたのがアンジオテンシンIIでした。そこで、心房細動のアップストリーム治療で使える治療薬としては主にレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬に注目が集まり、2000年代半ばまでに、大規模臨床試験のサブ解析を中心として、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬やARB(アンジオテンシン受容体拮抗薬)の心房細動新規発症抑制(一次予防)効果、および再発抑制(二次予防)効果の検証がなされました。例えば、一番有名と思われるのが、心肥大を

合併する比較的重度の高血圧患者を対象にARBの一次予防効果を検証したLIFE試験のサブ解析ですが、同解析²⁾では、ロサルタン使用群における心房細動の新規発症リスクがアテノロール使用群に比べて33%低かったという結果が示されました。さらに一次予防については、同様の結果がVALUE試験のサブ解析³⁾でも示されたほか、心不全患者を対象にしたTRACE試験⁴⁾、SOLVD試験⁵⁾、Val-HeFT試験⁶⁾、CHARM試験⁷⁾のサブ解析でも、ACE阻害薬あるいはARBの投与群ではプラセボ群と比較し、心房細動の新規発症率が低かったという報告がなされ(表1)、一次予防効果への期待が高まりました。一方で、二次予防については、発作性心

房細動患者における再発率や持続性心房細動患者における電気的除細動後の再発率をエンドポイントとしたいいくつかの小規模な無作為化比較試験(RCT)⁸⁻¹⁰⁾により、ACE阻害薬とARBの有効性が示されました(表1)。

このように、大規模試験のサブ解析や小規模RCTというようにエビデンスレベルは高くなかったものの、多くの報告においてRAS阻害薬の心房細動発症抑制における有効性が示唆され、その後2005年に発表されたメタ解析¹¹⁾でも、ACE阻害薬やARBが

心房細動の一次・二次予防に有効であるという説が支持されました。また、折しもAFFIRM試験¹²⁾によって、病態生理学的に適切と思われる抗不整脈薬を用いて洞調律維持に努めても心拍数調節治療と比べて生命予後に変わりはない、という報告がなされた時期であり、抗不整脈薬を中心とするダウンストリーム治療の限界が認識され始めていました。結果として、RAS阻害薬によるアップストリーム治療への期待はさらに高まっていくことになりました。

検証目的	試験デザイン	試験名(発表年)	対象患者	介入群		対照群		追跡期間	主な結果	文献
				使用薬剤	症例数	使用薬剤	症例数			
心房細動一次予防効果 (心不全例)	大規模RCTにおけるpost-hoc解析	TRACE (1999)	心不全 (急性心筋梗塞発症後、左室駆出率 \leq 35%)	ACE阻害薬 (トランドラプリル)	790例	プラセボ	787例	2~4年	トランドラプリルは 心房細動新規発症リスクを55%低減 (RR:0.45, 95%CI:0.26-0.76, p<0.01) ^{*1}	4)
		SOLVD (2003)	心不全 (左室駆出率 \leq 35%)	ACE阻害薬 (エナラプリル)	186例	プラセボ	188例	平均2.9年	エナラプリルは 心房細動新規発症リスクを78%低減 (HR:0.22, 95%CI:0.11-0.44, p<0.0001) ^{*1}	5)
		Val-HeFT (2005)	心不全 (左室駆出率<40%)	ARB (バルサルタン)	2205例	プラセボ	2190例	平均23ヵ月	バルサルタンは 心房細動新規発症リスクを37%低減 (HR:0.63, 95%CI:0.49-0.81) ^{*1}	6)
		CHARM (2006)	うっ血性 心不全	ARB (カンデサルタン)	3191例	プラセボ	3188例	平均37.7ヵ月	カンデサルタンは 心房細動新規発症リスクを20%低減 (OR:0.802, 95%CI:0.650-0.990, p=0.039) ^{*2}	7)
		LIFE (2005)	左室肥大 + 高血圧	ARB (ロサルタン)	4298例	β 遮断薬 (アテノロール)	4182例	平均4.8年	ロサルタンはアテノロールに比し 心房細動新規発症リスクを33%低減 (HR:0.67, 95%CI:0.55-0.83, p<0.001) ^{*1}	2)
		VALUE (2008)	心血管疾患高リスク + 高血圧	ARB (バルサルタン)	7649例	Ca拮抗薬 (アムロジピン)	7596例	平均4.2年	バルサルタンはアムロジピンに比し 心房細動新規発症リスクを16%低減 (未調整HR:0.843, 95%CI:0.713-0.997, p=0.0455) ^{*3}	3)
心房細動二次予防効果	小規模RCT	Madrid et al. (2002)	持続性 心房細動	ARB (イルベサルタン) + アミオダロン	79例	アミオダロン	75例	中央値 254日 (60~710日)	イルベサルタンにより 洞調律維持率が上昇 (79.52% vs. 55.91%) (log-rank test, p=0.007)	8)
		Ueng et al. (2003)	長期持続性 心房細動	ACE阻害薬 (エナラプリル) + アミオダロン + 電気的 除細動	70例	アミオダロン + 電気的 除細動	75例	中央値 270日 (61~575日)	エナラプリルにより 電気的除細動後の洞調律維持率が上昇 (74.3% vs. 57.3%) (log-rank test, p=0.021)	9)
		Yin et al. (2006)	孤立性 発作性 心房細動	①ARB (ロサルタン) + アミオダロン ②ACE 阻害薬 (ペリンドラプリル) + アミオダロン	①59例 ②59例	アミオダロン	59例	24ヵ月	ロサルタン、ペリンドラプリルは 心房細動再発リスクを それぞれ64%、61%低減 (RR:0.36, 95%CI:0.17-0.75, p=0.006; RR:0.39, 95%CI:0.20-0.78, p=0.008) ^{*1}	10)

※1: Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

※2: 条件付きロジスティック回帰モデルによる多変量解析

※3: Cox 回帰モデルによる単変量解析

RR: リスク比, HR: ハザード比, OR: オッズ比, CI: 信頼区間

表1: RAS阻害薬の心房細動一次・二次予防効果に関する主な大規模試験サブ解析や小規模RCTの概要

ここまでのお話を伺う限り、RAS阻害薬を中心とするアップストリーム治療は、実際に発症してからの治療が困難な心房細動を未然に防げる、ないしは進行を抑制できるという意味で、非常に魅力的な治療法のように思われます。しかし現在その治療法が広く普及しているかと言われると、そうではないように思います。どうしてでしょうか。

大規模な前向き試験により

相次いでARBの心房細動二次予防効果が明確に否定された

上述のLIFE試験サブ解析をはじめとする主な研究報告は多くが後ろ向きの検討であり^{2,7)}、心房細動の発症が主要エンドポイントに設定されていませんでした。そのため、2000年代後半に心房細動の再発を主要エンドポイントとした3つの前向き試験が計画・実施されたのですが、2009～2012年にかけて相次いで報告された試験結果¹³⁻¹⁶⁾は、いずれもARBの心房細動二次予防効果について否定的なものでした。表2に各試験の概要を簡単にまとめましたが、3試験の中でも特にGISSI-AF試験はn数が多かったため、衝撃は大きかったと思います。

また、心房細動患者の予後に対するARBの有効性を検証するACTIVE I 試験も行われましたが、プラセボ群(n=4,498)に比し

てイルベサルタン投与群(n=4,518)で有意な予後改善は認められませんでした¹⁶⁾。なお、同試験でもサブ解析によってARBの心房細動二次予防効果は否定されています(表2)。

これら4つの前向き試験の報告をもって、RAS阻害薬の心房細動二次予防における有効性は明確に否定されることになったといえます。期待が大きかった分残念な結果でしたが、この結論を私なりに病態生理学的な視点から考察すると、おそらく既に心房細動が一度発症し、ある程度心筋のリモデリングが進行してしまった症例に対しては、RAS阻害薬でいくら上流の神経体液性因子を是正してもすでに遅く、リモデリングの進行を抑制することは難しいということではないかと思えます。

検定目的	試験デザイン	試験名(発表年)	対象患者	介入群		対照群		追跡期間	主な結果	文献
				使用薬剤	症例数	使用薬剤	症例数			
心房細動既往患者における二次予防効果	大規模RCT	J-RHYTHM II (2011)	高血圧を有する発作性心房細動例	ARB (カンデサルタン)	158例	Ca拮抗薬 (アムロジピン)	160例	1年	介入前1ヵ月間の心房細動発作日数から追跡期間最終月の発作日数の減少幅に、両群間で差はなし (ARB群:3.8±5.0日/月→2.1±3.8日/月、Ca拮抗薬群:4.8±6.3日/月→2.4±4.4日/月、p=0.351, unpaired Student's t-test)	13)
		ANTIPAF (2012)	器質的心疾患を有さない発作性心房細動例	ARB (オルメサルタン)	214例	プラセボ	211例	12ヵ月	心房細動発症頻度(発作日数/追跡日数)に両群間で差はなし (ARB群:15.1%、プラセボ群:14.7%、p=0.770, Van Elteren test)	14)
		GISSI-AF (2009)	心血管疾患、糖尿病、左房拡大の1つ以上を有し、割付時に洞調律であった心房細動例(電気的除細動によるもの含む)	ARB (バルサルタン)	722例	プラセボ	720例	1年	心房細動再発率に両群間で差はなし (ARB群:51.4%、プラセボ群:52.1%、調整HR:0.97, 95%CI:0.83-1.14, p=0.73) ^{*1}	15)
心房細動既往患者における予後改善効果		ACTIVE I (2011)	脳卒中リスク因子を有する収縮期血圧110mmHg以上の心房細動例	ARB (イルベサルタン)	4518例	プラセボ	4498例	平均4.1年	「脳卒中+心筋梗塞+血管死」の年間発生率に両群間で差はなし(両群とも5.4%、HR:0.99, 95%CI:0.91-1.08, p=0.85) ^{*2} 割付時に洞調律であった患者における心房細動再発率のサブ解析でも両群間に差はなし (ARB群(n=86):68.6%、プラセボ群(n=99):62.6%、HR:1.14, 95%CI:0.80-1.64, p=0.46)	16)

※1: HRはCox比例ハザードモデル、群間比較(p値)はlog-rank testによる。

※2: Cox比例ハザードモデルによる。

HR: ハザード比、CI: 信頼区間

表2: ARBの心房細動二次予防効果に関する大規模RCTの概要

RAS阻害薬の心房細動一次予防効果については否定されていないが 心不全あるいは高血圧例におけるサブ解析以外ではほとんど有効性が検証されていない。 新規発症をアウトカムにした前向き試験の実施は現実的に困難

一方で、心房細動の一次予防におけるRAS阻害薬の有効性については、二次予防のようにエビデンスで明確に否定はされていません。ただし、先ほどアップストリーム治療の初期のエビデンスとして紹介したLIFE試験やVALUE試験、Val-HeFT試験、CHARM試験等のサブ解析結果を後押しするようなエビデンスも、その後出現していません。つまり、心不全例や高血圧例に対してはRAS阻害薬による心房細動の一次予防効果が後ろ向き解析から示唆されているものの、十分なエビデンスがあるとはいえない状態が続いています。

その背景には、心房細動の新規発症を主要エンドポイントとして現実的に前向き試験をデザイン・実施すること自体の難しさがあると思います。理由はいくつかありますが、例えば高血圧例においてRAS阻害薬が有意に心房細動の新規発症を抑制できるかを検証する場合、平均的に心房細動を発症する年齢が50歳代後半から60歳代であるのに対し、高血圧は40歳代くらいから現れることが多いため、追跡期間は実に10～20年程度が必要になると

思います。しかしそのような長期間の追跡は簡単にはできません。また、そもそもSicilian Gambitで明らかにされたように、心房細動の新規発症の機序は非常に複雑で、おもとの基礎疾患や遺伝的要因といったリスク因子に加え、介在する神経体液性因子も様々に絡み合っています。そのため、アンジオテンシンIIのような1つの神経体液性因子だけを標的にする比較試験をデザインしても、有意差は検出しにくいのではないのでしょうか。さらに言えば、「心房細動の発症」というアウトカム自体が正確に測定しづらいという問題もあります。心房細動には無症候性がありますし、なにより心房細動という疾患の病態生理学的本質は心房筋の変性です。死亡や心筋梗塞といった目に見えて明らかなアウトカムとは少し性質が異なります。こうした点を考慮すると、結局はアップストリーム治療のエンドポイントを心房細動の新規発症率として試験をデザインすること自体に無理があると言わざるを得ず、アップストリーム治療の一次予防効果について今ある以上のエビデンスを求めることは難しいと思います。

前向き試験の結果として、または前向き試験ができない結果として、RAS阻害薬を用いた心房細動のアップストリーム治療は下火になってしまったという印象を受けますが、現在の心房細動治療の臨床では、もはやRAS阻害薬は積極的に用いられていないのでしょうか。それともRAS阻害薬が心房細動治療の観点で依然有用と考えられている症例はありますか。小田倉先生ご自身の臨床実感と治療方針も含め、教えてください。

RAS阻害薬はあくまで心不全治療または降圧目的で処方することが基本。 心房細動の発症抑制を目的とした処方を行わない

アップストリーム治療におけるRAS阻害薬の使い方を示した最も新しいガイドラインは、2010年に欧州心臓病学会(ESC)が発表した『心房細動管理ガイドライン』¹⁷⁾だと思いますが、そのなかでは、それまでの臨床試験報告を受け、RAS阻害薬使用の推奨度が一次予防と二次予防に分けて提示されています。具体的には、まず一次予防については、左室機能低下を伴う心不全例、左室肥大を伴う高血圧例ではLIFE試験サブ解析などのエビデンスに基づき効果が期待できるとして、投与が望ましいClass IIaとされている一方、基礎心疾患を有さない例では、投与が推奨されないClass IIIとなっています。二次予防については、電気的除細動後で抗不整脈薬を併用する場合、または、重度の器質的心疾患を伴わない発作性・持続性心房細動で降圧等の他の理由からRAS阻害薬を要する場合には、RAS阻害薬が有用になる可能性はあるとしつつ、推奨度はClass IIbにとどめられています。

他方で私自身の方針としては、まず心不全患者さんに対しては、RAS阻害薬というのはそもそも必須の治療ですから、高血圧や心房細動の有無とは関係なくRAS阻害薬を処方します。そして心不全患者さんについては、実際のところ、RAS阻害薬の処方によって心房細動の発症が抑制されているという実感も得ています。ただ、この場合のRAS阻害薬処方の主目的はあくまで心不全治療

であり、心房細動の発症抑制ではありません。心房細動の発症抑制という効果は、心不全の治療を行う結果として副次的に生じると考えるのが妥当だと思います。

心不全患者さん以外ではもちろん高血圧例でRAS阻害薬を処方することがありますが、これも心房細動の一次予防あるいは二次予防の効果を期待して選択しているわけではありません。降圧を最優先に考え、心房細動とは関係なく、それぞれの患者さんに最も降圧効果が期待できる降圧薬を選択しているだけです。実際



のところ、降圧効果を優先した結果としてRAS阻害薬を選択した患者さんで、Ca拮抗薬などの他の降圧薬を使用した患者さんよりも心房細動の新規発症・再発が少なかった、というような実感をえたことはありません。そもそも二次予防の点では抗不整脈薬も併せて処方していることが多いので、RAS阻害薬単独での効果は

分からないということもありますが、一次予防に関しても、心不全や基礎心疾患のない高血圧のみの例における予防効果を示したエビデンスはほぼありませんので、私の場合は、心房細動の一次予防あるいは二次予防を目的として積極的にRAS阻害薬を処方することは、現状では行っていません。

RAS阻害薬に加え、心房細動のアップストリーム治療ではスタチンも注目されたかと思います。これについても有効性は否定されてしまったのでしょうか。

心房細動の発症抑制を目的としたスタチン投与はメタ解析で短期的には有効だが長期的には無効との結果に。ただし臨床上の有効性には限界があると考えられる

スタチンの心房細動発症抑制効果については、2011年に発表されたメタ解析が参考になると思います¹⁸⁾。同メタ解析は2010年までに報告された複数のRCTを解析したものであり、論文では、スタチンは心房細動の発症抑制に短期間は有効であるものの、長期間の追跡では効果が認められないという結果が示されました。

この追跡期間による効果の違いについては、スタチンが心筋リモデリングを抑制するメカニズムに関係しているといわれています¹⁹⁾。図1で示したとおり、心筋リモデリングにはレニン・アンジオテンシン系をはじめ多くの因子が関わっており、そのうちスタチンが抑制できるのは、炎症のもととなる活性酸素種(ROS)です。ただこの際スタチンは、NADPHオキシダーゼの活性化を阻害することでROSを抑制するのですが、NADPHオキシダーゼの活性化というのはリモデリング初期の段階でしかROS発生に関与しませ

ん¹⁹⁾。したがって、リモデリング初期の段階では心房細動の発症抑制にスタチンが有効と考えられるものの、リモデリングが進行してしまうとスタチンでは阻害できない他のタンパク質合成酵素がROSの発生に関与するようになり、心房細動の発症抑制という効果も失われてしまうと考えられます¹⁹⁾。

このことから、心房細動の新規発症や発作性心房細動の再発を抑えるという点では、ある程度の効果がスタチンに期待できる可能性はあると思います。しかし実際の臨床から考えれば、心房細動の発症開始や持続時間を明確にとらえることは難しく、持続性と思われた患者さんがあるとき急に洞調律に復帰していて実際には発作性だったというようなケースもあるなか、どの症例でスタチンが有効かを見極めることは困難です。したがって、私は現時点では心房細動発症抑制を目的としたスタチン処方には行っていません。

これまでのお話を踏まえると、不整脈基質の形成を促す神経体液性因子への直接的な治療アプローチという、当初のアップストリーム治療の考え方は、今後どのような方向に向かうと予想されるのでしょうか。小田倉先生のお考えをお聞かせください。

特定の薬剤で特定の神経体液性因子を狙い心房細動発症を抑えるという治療概念は終焉を迎える

近年はRAS阻害薬やスタチンの他にも、 ω -3不飽和脂肪酸による心房細動の発症抑制効果を検討した結果がしばしば報告されていますが、いずれもその臨床効果は限定的なものにとどまっています^{20,21)}。そうした実態とアップストリーム治療のこれまでの変遷を考えたときに、私たちが今改めて認識すべきことは、心房細動は多様な因子が絡み合っただけでその発症・持続に寄与している複雑系の疾患であるということではないでしょうか。この疾患像を踏まれば、RAS阻害薬でアンジオテンシンIIを狙ったりスタチンで活

性酸素種を狙ったりというように、リモデリングを促す一部にすぎない特定の神経体液性因子を標的にする方法には、本質的に無理があることがおのずと明らかだと思います。特定の神経体液性因子を狙って特定の薬剤を投与すれば心房細動が抑えられるという治療概念はもはや捨てるべきであり、今後は、神経体液性因子のさらに上流にある基礎病態なども視野に入れることでアップストリーム治療の対象を拡大し、複雑系としての心房細動を広く管理していく必要があると考えています。

■ 参考文献

- 1) Carmeliet E, et al. New approaches to antiarrhythmic therapy, part I: emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Circulation* 2001; 104: 2865-2873.
- 2) Wachtell K, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-719.
- 3) Schmieder RE, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-411.
- 4) Pedersen OD, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
- 5) Vermes E, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-2931.
- 6) Maggioni AP, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-557.
- 7) Duchame A, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92.
- 8) Madrid AH, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336.
- 9) Ueng KC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-2098.
- 10) Yin Y, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841-1846.
- 11) Healey JS, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839.
- 12) Wyse DG, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
- 13) Yamashita T, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011; 13: 473-479.
- 14) Goette A, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 43-51.
- 15) Disertori M, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-1617.
- 16) Yusuf S, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 928-938.
- 17) Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- 18) Rahimi K, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d1250.
- 19) Reilly SN, et al. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation* 2011; 124: 1107-1117.
- 20) Kowey PR, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2010; 304: 2363-2372.
- 21) Watanabe E, et al. Eicosapentaenoic acid for the prevention of recurrent atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 373-378.

第16回

アップストリーム治療： 心房細動の発生・進行を抑えるために（2）

～リスク因子のトータルマネジメントという考え方～



前回より、心房細動のそもそもの発生と進行を防ぐことに主眼を移し、いわゆるアップストリーム治療の概要とプライマリケアで実践していくためのポイントを中心として、小田倉先生にお話を伺っています。計3回にわたる連載インタビュー記事の初回であった前回は、まず、心房細動基質の形成（電気的・構造的リモデリング）を促す神経体液性因子を是正することで心房細動発生を予防しようという、2000年代初頭に仮説として提唱された当時のアップストリーム治療の考え方と、その後約10年間かけて蓄積された様々なエビデンスを、詳しくご解説頂きました。最終的な結論は否定的なものであり、治療薬として注目されたRAS阻害薬やスタチンが心房細動の発生・進行抑制を見込んで使用されることは現状ほぼなくなってしまったというお話でしたが、アップストリーム治療の話はここでは終わりません。

連載第2回となる今回は、RAS阻害薬等を用いた当初の治療アプローチに対する否定的な結論を受け、アップストリーム治療の考え方とその治療アプローチがどのように変化したのかについて、引き続き小田倉先生からご解説頂きます。

前回のお話によると、2000年代初めに登場した当初のアップストリーム治療の概念、すなわち心房細動基質の形成を促す一部の神経体液性因子をRAS阻害薬等で是正することにより心房細動の発生そのものを防ぐという考え方は、今日までに蓄積された様々なエビデンスを背景に、今後は終焉を迎えるであろうということでした。その一方で、お話の最後に小田倉先生は、神経体液性因子のさらに上流にある基礎病態なども含めて広く管理していくという、新しいアップストリーム治療の考え方とその可能性について言及されていました。この点について教えて頂けますでしょうか。

ミクロ的に特定の因子を狙い撃つという考え方から 基礎疾患をはじめとする心房細動の様々なリスク因子を トータルに管理するという考え方へ

心房細動基質が形成される過程の上流をより広く管理していくというこの考え方こそ、まさに現在のアップストリーム治療の考え方といえます。特定の神経体液性因子を薬剤で抑え込むことにより、心房細動の発症抑制を目指すというミクロ的なアプローチの妥当性がほぼ否定されたことで、心房細動は多様な因子が様々な段階で絡み合って成立している複雑系の疾患であると認識が、専門医の間で浸透するようになりました。これに合わせて、アップストリーム治療のアプローチはより実際の臨床現場に即した形に見直され、現在では、神経体液性因子のさらに源にあ

る様々な心房細動のリスク因子、すなわち基礎疾患等を包括的に管理していく、というマクロ的な考え方が主流となりつつあります（図1）。これは言い換えれば、「心房細動だけにとらわれすぎない」ということです。つまり今日のアップストリーム治療では、何か特別な治療で心房細動の発症を抑制していこうという意識よりもむしろ、基礎疾患や病態を全体的に管理していくことで結果的に自然と心房細動の発症予防につながり得る、という意識をもつことが重要になっているように思います。

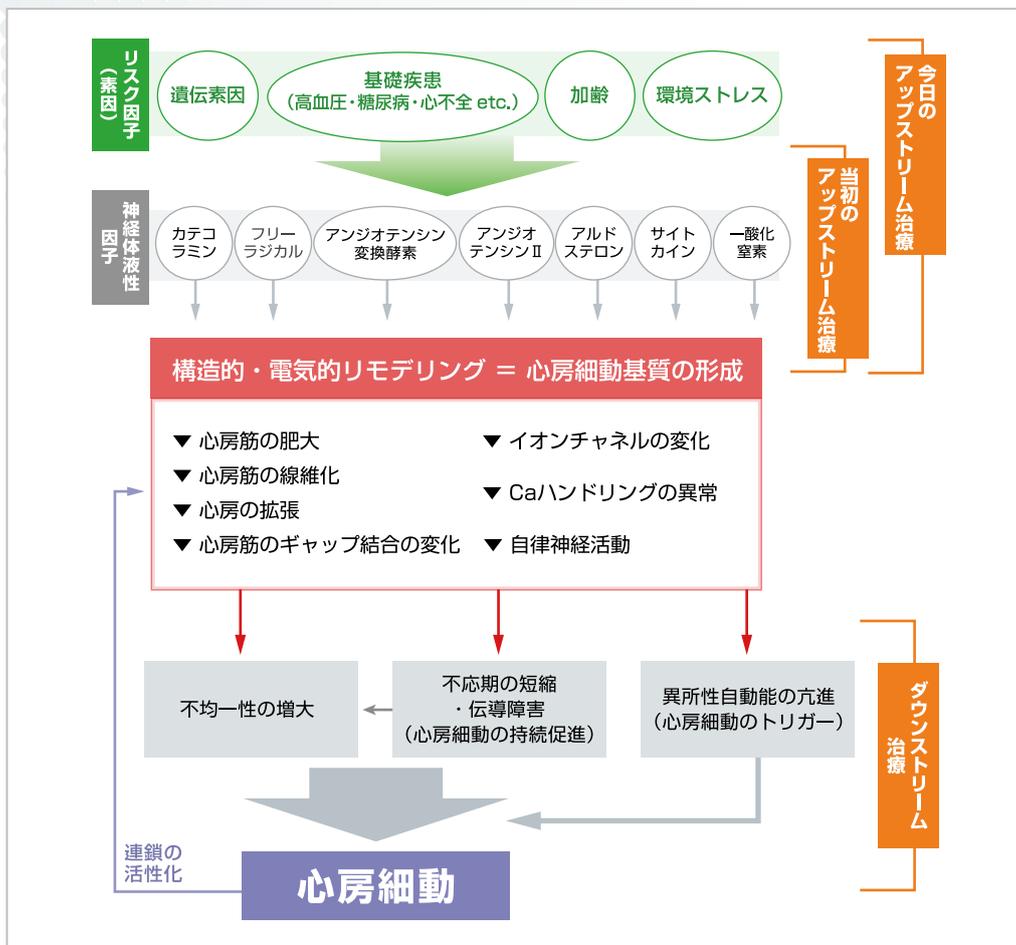


図1：心房細動の発症抑制に対する当初のアップストリーム治療と今日のアップストリーム治療のアプローチの違い

現在のアップストリーム治療でトータルマネジメントの対象とされている主な心房細動発症のリスク因子には、どのようなものがあるのでしょうか。また、そのようなリスク因子のうち、特に注意すべきものはありますか。

**心不全、弁膜症、加齢などが高リスクの因子。
高血圧や糖尿病は比較的lowリスクの因子であるが患者数が多いので要注意**

心房細動発症のリスク因子は極めて多岐にわたりますが、そのうち従来多くの報告がありエビデンスが確立されているものとしては、加齢や男性といった避けられない因子のほか、高血圧、心不全、心筋梗塞、弁膜症、糖尿病、甲状腺機能亢進症等の基礎疾患があります¹⁾。これらの因子はすべて今日のアップストリーム治療の対象として重点的に治療・管理されるべきですが、一方で各因子のリスクの大きさに関しては若干の差異があります。例えば、代表的なエビデンスとして1994年に発表されたFramingham研究の報告²⁾があります。本報告では、当時からリスク因子としての重要性を指摘されていた加齢、喫煙、糖尿病、左室肥大、高血圧、心筋梗塞、うっ血性心不全、弁膜症それぞれの心房細動発症に対する影響の大きさについて、多変量解析による検討が行われました。そのオッズ比をみると、加齢のほか、うっ血性心不全、弁膜症が比較的大きな発症リスクをもたらす因子である一方で、高血圧

や糖尿病は比較的lowリスクの因子であることが分かります(図2)。また、甲状腺機能亢進症については本報告では検証されていませんが、別の研究によって、甲状腺機能亢進症例では正常例に比べて心房細動発症リスクが1.4倍であったと報告されています³⁾。一方、ここでご注意頂きたいのですが、高血圧と糖尿病は心不全等に比べれば比較的lowリスクの因子であったと申し上げたものの、その罹患率の多さから考えれば、アップストリーム治療の対象因子としての重要性は非常に高いと思います。特に高血圧については、治療を受けている患者さんだけでも約800万人⁴⁾といわれていますし、心房細動患者の中で最も高頻度に見られる基礎疾患です⁵⁻⁹⁾、やはりアップストリーム治療の実践、とりわけプライマリケアでの実践においては管理が必要不可欠なリスク因子であると言えます。

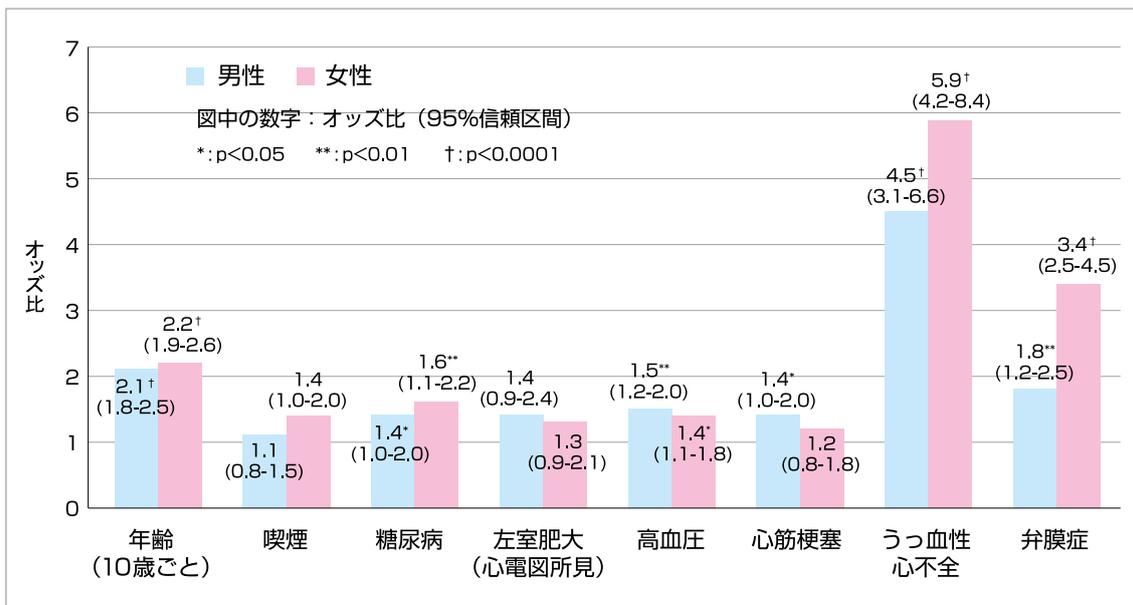


図2：Framingham研究による心房細動の各種発症リスク因子の大きさの比較
 [文献2より作図]

肥満やアルコール、喫煙、CKD、COPDなども リスク因子としてエビデンスが確立しつつある

上述のような典型的な因子に加え、近年は、肥満や肥満によく伴う睡眠時無呼吸症候群、メタボリック症候群、アルコール摂取、喫煙、慢性腎臓病(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などもリスク因子としてエビデンスが確立されつつあり¹⁾、これらの因子の管理も心房細動の一次・二次予防においては重要と考えられています。

この他にも心房細動の発症リスクになると思われる因子は、単発的報告も含めれば非常に様々なものがあります。その中の一つである心房期外収縮の頻発は、まだエビデンスは少なく確立された因子とは言い難いですが、少し注意しておいてもよいと思

います。動悸やめまい、失神を訴えて来院した心房細動未発症患者428人を平均6.1年間追跡した調査では、1日当たりの心房期外収縮発生数が追跡開始前に100発以下であった患者群では、心房細動の新規発症率は9%であったのに対し、100発超の患者群では実に29%でした¹⁰⁾。心房細動の発症にはトリガーとなる期外収縮とそれに反応する不整脈基質が必要とされており、必ずしも期外収縮が多いから基質もあるというわけではありませんので、とりあえずは経過観察になると思いますが、やはり注意は払っておいた方がよい因子だと私は思っています。

これまで多くの心房細動発症のリスク因子についてお話いただきましたが、心房細動発症リスク因子のトータルマネジメントという考え方に基づく今日のアップストリーム治療は、患者さんの生命予後にも良い影響を及ぼすと考えられますか。

心房細動発症リスク因子の一部は独立した予後規定因子でもある。

また、心房細動自体が脳梗塞や心不全だけでなく、COPDやがん、慢性腎不全等による総死亡リスクも高める

発症リスク因子のトータルマネジメントとは
 こうした「因果のネットワーク」全体の治療・管理であり、
 すなわち患者さんの生命予後改善を目指すことである

結論からいえば、心房細動発症リスク因子のトータルマネジメントという考え方に基づく今日のアップストリーム治療は、患者さんの生命予後を改善すると考えています。その理由は、これまでも述べた複雑系の疾患という心房細動の特徴にあり、心房細動

における発症リスク因子が、心房細動のみならず、患者さんの生命予後を左右する予後規定因子とも複雑に絡み合っており、図3のような因果関係のネットワークを形成していることにあります。

具体的には、まず、心房細動発症の主要なリスク因子のなかに

は、単純に心房細動の発症リスクを高めるだけでなく、心房細動と合併した場合に生命予後が悪化すると考えられているものが多くあります。例えば慢性腎不全、COPD、糖尿病、心不全などですが、これらの疾患を発症した患者さんの総死亡リスクを心房細動合併の有無で比較した最近の大規模ケースコントロール研究¹¹⁾によると、65～74歳の男性の場合、心房細動があることによって慢性腎不全では2.5倍、COPDでは2.1倍、糖尿病では1.8倍、心不全では1.9倍にそれぞれ死亡リスクが高まると示されました(図4)¹¹⁾。この研究ではさらに、心房細動の発症のリスク因子ではないものの、がんについても、心房細動と合併した場合に総死亡リスクが上がるということが報告されており、65～74歳の男性の場合には心房細動のない患者に比べて2.2倍、65歳未満の男性では3.4倍になるという結果が示されています¹¹⁾。この研究報告¹¹⁾は、心房細動患者さんでは、併存する慢性腎不全やCOPD、がんといった生命予後に影響する疾患に十分注意することで、生命予後改善につながる可能性があるということを示唆しているように思います。

また、心房細動の発症リスク因子の中には、加齢、高血圧、心不全、糖尿病といったCHADS₂スコアの項目、すなわち脳梗塞の発症リスク因子が含まれていることも忘れてはいけません。心房細動患者では心原性脳梗塞の発症リスクが高く、そして心原性脳梗塞はひとたび発症すれば機能予後・生命予後を著しく低下させます。そのことも勘案すれば、心房細動の発症リスク管理は患者さんの生命予後改善に不可欠といえるように思います。

まとめますと、あらためて図3に戻りますが、心房細動をとりまく基礎疾患、病態、併存疾患の関係性はクモの巣のように極めて複雑に絡み合っており、その中にいらっしゃる患者さんの生命予後を改善しようと思えば、一部分だけでなく巣の全体を包括的に管理し予後悪化のリスクを是正していく必要があります。そういう意味で、今日のアップストリーム治療におけるリスク因子のトータルマネジメントという考え方は、まさに患者さんの生命予後を守っていくうえでとても重要な概念であるといえるのではないのでしょうか。

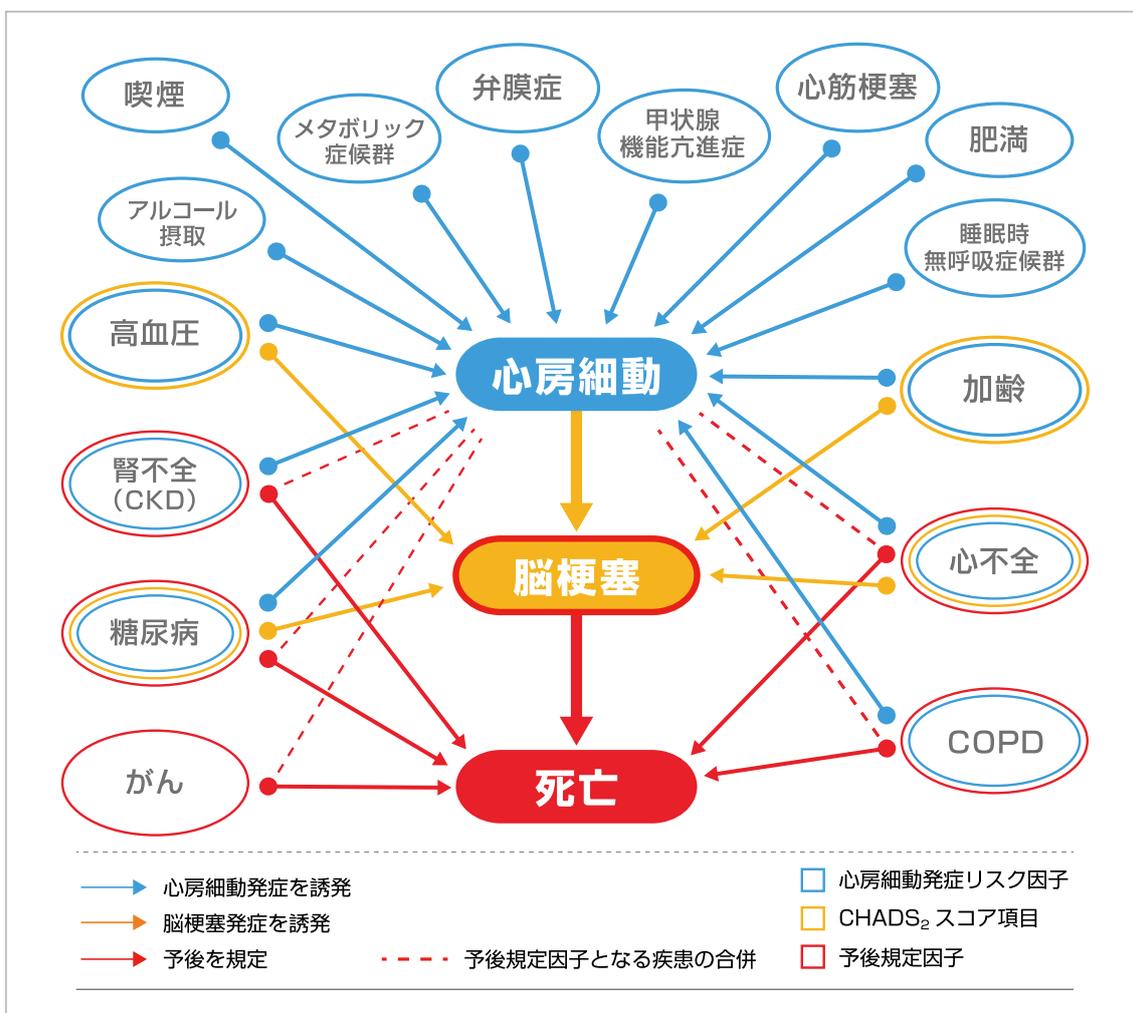


図3：心房細動を取り巻く発症リスク因子と予後規定因子のネットワーク

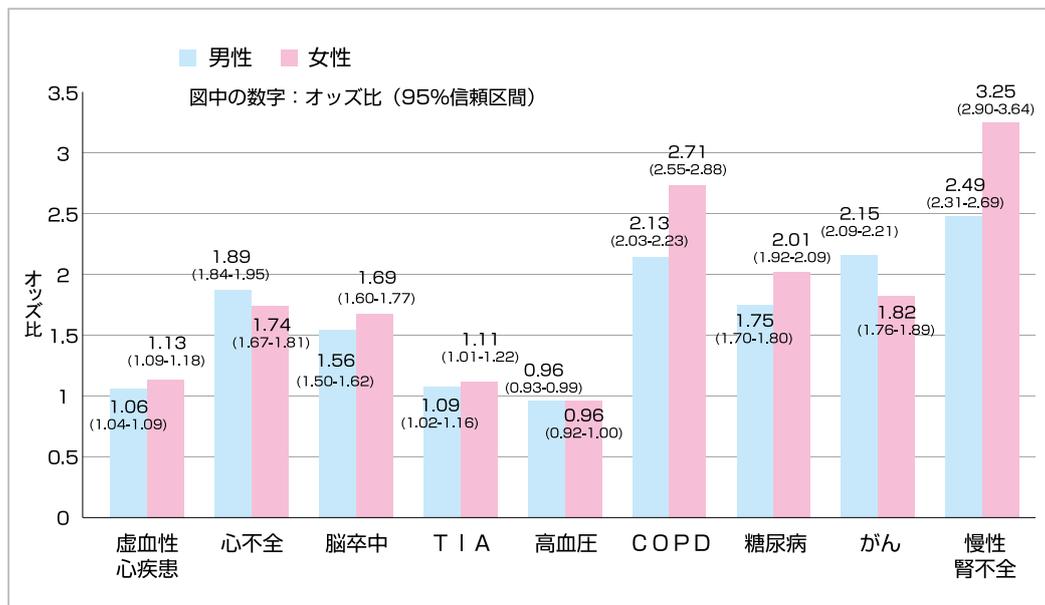


図4：大規模ケースコントロール研究による心房細動の各種予後規定因子の大きさの比較

[文献11より作図]

参考文献

- 1) Kirchhof P, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012; 14: 8-27.
- 2) Benjamin EJ, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- 3) Selmer C, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.
- 4) 厚生労働省. 平成20年患者調査の概況.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/>
- 5) Kannel WB, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
- 6) 不整脈薬物療法研究会. 心房細動と血栓塞栓症. 多施設共同調査. *J Cardiol* 1998; 31: 227-238.
- 7) Tomita F, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation. Analysis of 20,000 cases in Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 653-658.
- 8) Go AS, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
- 9) The AFFIRM investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143: 991-1001.
- 10) Chong BH, et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace* 2012; 14: 942-947.
- 11) Andersson T, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1061-1067.

第17回

アップストリーム治療： 心房細動の発生・進行を抑えるために (3)

～主要な基礎疾患に対する治療実践のポイント～



これまで第15・16回のインタビュー記事を通じ、心房細動の発生と進行の抑制を目指す治療戦略であるアップストリーム治療を取り上げ、小田倉先生にお話を伺ってきました。心房細動のアップストリーム治療は、不整脈基質の形成を促す神経体液性因子を直接標的にする当初のミクロ的なアプローチから、さらに源流に位置する基礎病態や併存疾患等をトータルマネジメントしていくマクロ的なアプローチへと、その実践の方向性が近年大きく変遷を遂げてきました。小田倉先生にはその歴史的経緯や臨床的意義について、多くのエビデンスを整理しながら解説して頂きました。そのうえで今回は特に、今日のアップストリーム治療を実践していくために把握が欠かせない、心房細動の発症および予後に影響するリスク因子を具体的に挙げて頂きました。今回は、それらリスク因子のなかでも、特にプライマリケアでの治療・管理が重要となる高血圧や糖尿病、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA)、慢性腎臓病 (CKD) 等に注目し、心房細動管理の観点から小田倉先生の治療方針を伺います。また、こうした基礎疾患を合併する心房細動患者さんに対して実施する抗凝固療法の方針や注意点についても、最後にお尋ねします。

今日のアップストリーム治療に焦点を当てた前回は、心房細動と様々な基礎病態・併存疾患の因果関係図 (図1) を示しながら、弁膜症や甲状腺機能亢進症、肥満やOSAといった心房細動発症のリスク因子のほか、加齢や高血圧、糖尿病、心不全、CKDや慢性閉塞性肺疾患 (COPD) など、心房細動の発症に加えて脳梗塞の合併や生命予後の悪化をもたらす可能性があるリスク因子についても、広く明らかにして頂きました。今回は、それらのリスク因子の中でも、プライマリケアでの管理がとりわけ重要な役割を果たすと考えられる①高血圧、②糖尿病、③OSA、④CKDの治療方針について、それぞれ教えて頂きたいと思います。まず高血圧に関して、心房細動診療の観点からみた降圧治療の臨床的意義を教えてください。

適切な降圧治療により

心房細動と心原性脳塞栓症の両者の発症予防につながり得る

高血圧が心房細動発症の確立されたリスク因子であることは前回既に述べましたが、ここではさらにもう1つ、心房細動を予防するうえでの血圧管理の重要性を示唆するデータを紹介いたします。図2は、34,221人の健康な女性を対象に、ベースライン時の収縮期血圧が以後の心房細動発症率に及ぼした影響を検討した長期観察研究の結果です。本報告では収縮期血圧の高い患者さんほど心房細動を発症しやすい傾向が明白に示されており、中央値12.4年の追跡期間における心房細動の累積発症率は、収縮期血圧120mmHg未満の患者さんに比べ、130～139mmHgで1.37倍、140～159mmHgで1.71倍、160mmHg以上で2.21倍となっていました¹⁾。男性についても同様の傾向を示す別の報

告があり²⁾、より重度の高血圧を有するほどその後の心房細動発症の可能性は高まると言えます。したがって心房細動の発症を抑制する上で、プライマリケアにおける日常的な血圧管理の結果が良好であることは非常に重要と考えられます。

また、心房細動治療が目指す大きなゴールの1つは心原性脳塞栓症の予防です。その点からもCHADS₂スコアの1項目に加えられる高血圧を治療する意義は非常に大きいと思います。実際に、血圧と脳梗塞リスクの関係については2つの大規模臨床試験 (SPORTIF III, SPORTIF V) の後ろ向き統合解析で検討されており、収縮期血圧140mmHg以上の心房細動患者さんでは、抗凝固療法実施中にもかかわらず脳卒中／全身性塞栓症の発症率

が著しく増加していました³⁾。つまり血圧管理は、心房細動そのものを予防する手立てというだけでなく、心房細動に合併して患者さんの機能予後・生命予後を大きく左右する心原性脳塞栓症

を予防する手立てとしても、極めて重要な役割を担っていることになります。

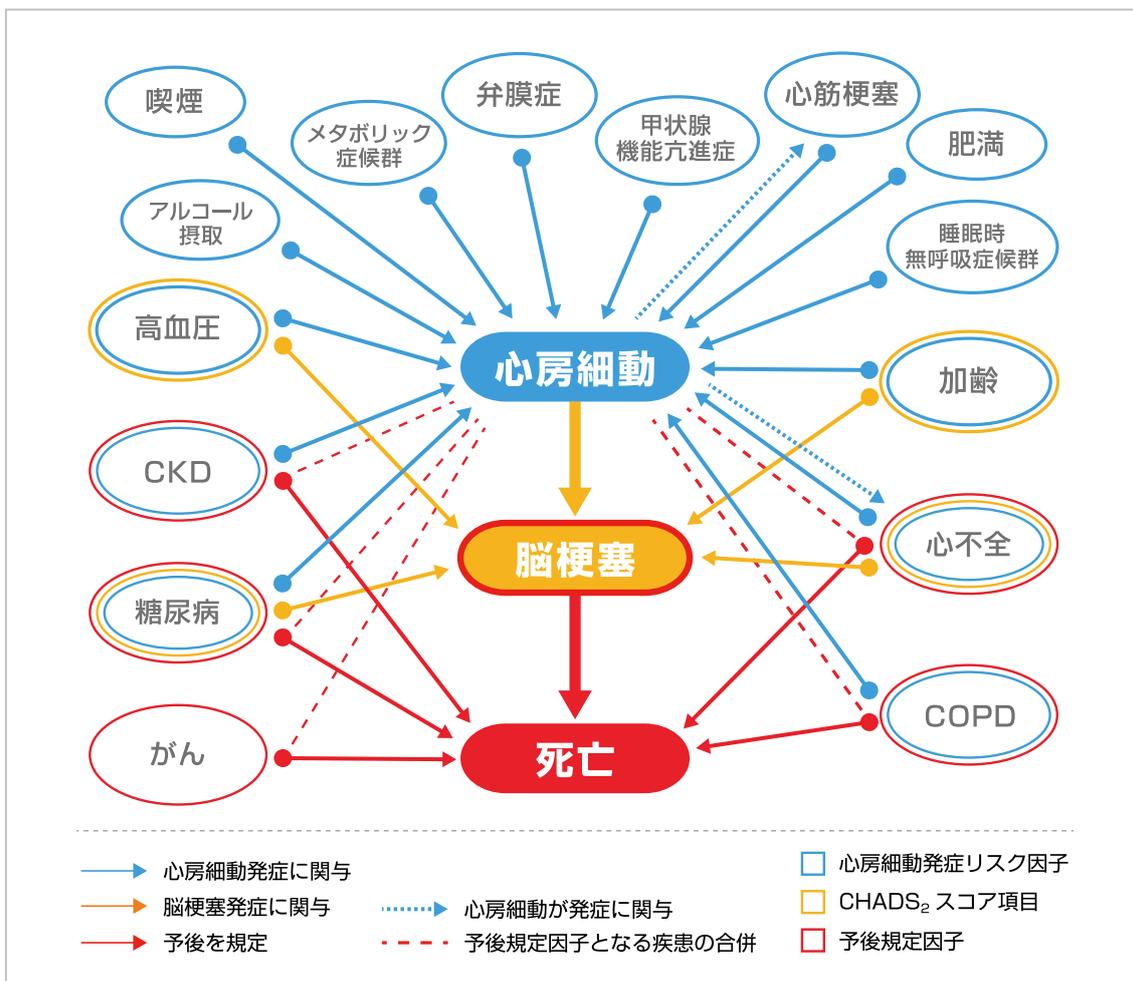


図1：心房細動を取り巻く発症リスク因子と予後規定因子のネットワーク

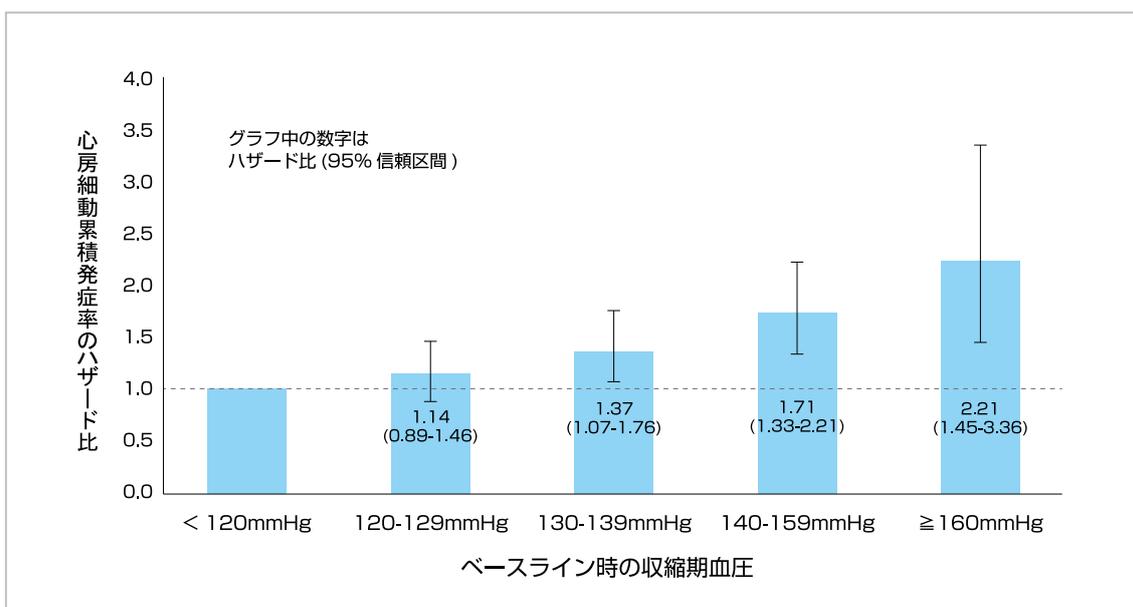


図2：収縮期血圧がその後の心房細動累積発症率に及ぼす影響。計34,221人の女性を対象に中央値12.4年にわたる前向き観察研究を行った。

[文献1より作図]

心房細動治療における血圧管理の重要性について教えて頂きましたが、目標血圧値や降圧薬選択の基準等、小田倉先生は具体的にどのような治療方針を定めていらっしゃいますか。また、心房細動患者さんの血圧管理で特に注意すべき点がありますか。

心房細動患者さんの血圧管理では 脳梗塞発症リスクと抗凝固療法に伴う出血リスクを加味して 130/80mmHg未満に目標設定

高血圧を有する心房細動患者さんの降圧目標は、脳梗塞発症リスクと抗凝固療法に伴う出血リスクの双方を考慮して設定する必要があります。具体的には、まず脳梗塞発症リスクの観点からは、先述したSPORTIF III・SPORTIF Vの後ろ向き統合解析結果³⁾に基づき、収縮期血圧140mmHg未満に抑えることが重要と考えられます。一方、抗凝固療法に伴う大出血リスクについても血圧との関係が指摘されており、代表的なエビデンスであるBAT試験のサブ解析では、ワルファリンないしは抗血小板薬を服用している患者さんの頭蓋内出血発生率は、130/81mmHgを境に増大

することが示されています⁴⁾。

これらのエビデンスから、高血圧を有し、かつ心房細動で抗凝固療法を実施中の患者さんにおける降圧目標は一般的に130/80mmHg未満が望ましいとされており、私自身もそのように設定しています。正直なところ実際の臨床では、130/80mmHg未満まで降圧し、維持することは難しく、実現できる患者さんは6割程度ではないかと思います。それでもその目標血圧値を目指して降圧の治療努力を続けること、その姿勢が今日の心房細動アップストリーム治療の実践には不可欠だと思います。

心房細動にとらわれず降圧効果を最重要視した降圧薬選択が基本方針。 ただし65歳未満ではRAS阻害薬、高齢者はCa拮抗薬を 第一選択にすることが多い

次に降圧薬の選択についてですが、私の基本方針は、心房細動の有無にとらわれず、それぞれの患者さんに対して最も大きな降圧効果が期待できる薬剤を選択することです。レニン・アンジオテンシン系阻害薬にはっきりとした心房細動の一次・二次予防効果を期待することが難しくなってきた以上(第15回参照)、心房細動に対する有効性を基準に降圧薬を選択する必要はなく、先ほど申し上げたように、心房細動治療に関連して重要なことは降圧そのものです。ただし、高血圧の患者さんが心房細動を合併している場合は、その発作時間帯によって降圧薬の選択のうえで注意が必要となります。例えば、夜間や飲酒後の翌朝に心房細動の発作が起きやすいという場合、迷走神経の亢進が心房細動の発作の発生に関与していると考えられるため、迷走神経を刺激するβ遮断薬を処方してしまうと発作が悪化しかねません。逆に、激しい運動時に心房細動発作が生じるといった場合には、β遮断薬によって降圧効果だけでなく、交感神経系抑制による発作の減少も期待できるため、有用であることが多くなります。こうした点だけご注意ください。

以上が基本的な方針ですが、実際の臨床においては、私の場合、

65歳未満の比較的若年の高血圧患者さんに対してはCa拮抗薬ではなく、RAS阻害薬を優先して処方するようにしています。これは単純に、若年の高血圧患者さんではレニン・アンジオテンシン系の亢進が原因となっていることが多いため、一般的に最も降圧効果が期待できる薬剤がRAS阻害薬と考えるからです。ただ個人的な心情としては、心房細動の一次予防におけるRAS阻害薬の有効性を示したLIFE試験サブ解析結果⁵⁾等のエビデンスが、まだ完全に否定されたわけではない(第15回参照)ことが多少頭の片隅にはあり、少しでもRAS阻害薬の処方によってこうした若年高血圧患者さんにおける心房細動の新規発症リスクが抑えられれば、という若干の期待も込められています。

他方、高齢の高血圧患者さんの場合には動脈硬化が進行しているケースが多いため、Ca拮抗薬を優先して処方しています。また、軽症高血圧のケースや塩分制限が不十分なために血圧管理が不良と思われるケースでは、若年者、高齢者とを問わず利尿薬が顕著に奏効する傾向にあります。特に減塩はなかなか管理・監督が難しいので、ACE阻害薬等が奏効しない場合は一度利尿薬を試みるようにしています。

高血圧患者さんのなかでも、特に心房細動発症リスクの高い方を見分けるポイントはありますか。また、心エコーによる左房径測定が高血圧患者さんの心房細動発症リスク評価に有用という話も学会等で伺いますが、この点についてはどのようにお考えですか。先生の実臨床経験から教えてください。

血圧管理が不良な方、高齢の方、若年で肥満の方などに注意。
左房径は1つの指標になる可能性があるものの、
現状のプライマリケアの臨床における活用は現実的ではない

私の個人的な実感として、まず、血圧管理が不良な患者さんは心房細動になりやすい傾向にあると思います。これは冒頭で紹介した、血圧と心房細動発症率の密接な関連を示したエビデンス^{1,2)}にも合致することで、こうした管理不良の高血圧患者さんに対しては、特に心房細動発症の可能性という面で注意を払うようにしています。また当然と言えば当然ですが、実臨床上も、高血圧患者さんで他の心房細動発症リスク因子を併せ持っている方は、やはり心房細動を発症しやすい印象があります。例えば高齢者の方、あるいは若い方でもメタボリック症候群や肥満を有していたりアルコール摂取量が多かったりする方です。こうした患者さんにおいては、血圧管理を適切に行っていくほか、可能な限り生活指導等を通じて他の発症リスク因子を取り除く努力も大切だと思います。

一方で左房径測定についてですが、確かに高血圧患者さんでは、左房拡大が著明になるほど心房細動発症リスクが増大するという報告^{6,7)}や、左房径増大に伴って心房細動発作頻度の増加や

持続性心房細動への移行促進が認められるといった報告⁸⁾があります。こうしたエビデンスに鑑みれば、高血圧患者さんの心房細動発症リスクを考えるうえで、左房径は1つの指標になる可能性はあります。しかし個人的には、少なくとも現状において、左房径を発症リスク評価の指標としてプライマリケアの臨床で活用することは現実的に難しいと思います。理由として、心房細動発症予測に対する左房径のカットオフ値が明確に算出されていないことが挙げられます。実際問題として、左房拡大の程度を反映する適切な指標は本来、3次元の左房容積であって、2次元のエコー画像上で測定される左房径では必ずしも的確に左房拡大を評価できないという測定方法上の限界もあります。つまり、カットオフ値を定めることは難しいのが現状です。加えて、そもそもプライマリケアの施設で心エコーができることは限られていると思います。そうした点を考えると、現状では、プライマリケアの臨床で左房径測定を積極的に活用すべきだとは思いません。

続いて、糖尿病について伺います。糖尿病も高血圧と並んでプライマリケアにおける管理が重要な役割を担っている基礎疾患であると言えますが、心房細動診療における糖尿病の治療・管理の意義と、先生ご自身のプライマリケアにおける治療方針について教えてください。

糖尿病は肥満やメタボリック症候群等の関連する他のリスク因子と併せて管理することが重要

第16回で申し上げた通り、糖尿病も高血圧と同様に心房細動および脳梗塞発症のリスク因子であり、さらに心房細動患者さんの予後を悪化させる独立因子でもありますから、その治療・管理が重要であることは言うまでもありません。ただ、糖尿病についてはそれ単独というよりも、肥満やメタボリック症候群等、糖尿病に伴って生じやすい他の心房細動発症リスク因子と併せて管理していくことが重要だと思います。というのは、糖尿病単独の心房細動発症のオッズ比は、代表的なエビデンスであるFramingham研究⁹⁾によって男性が1.4、女性が1.6と示されている一方で、別の研究により、糖尿病、特に2型糖尿病による心房細動発症リスクの大きさは交絡因子の補正とともに減衰することが報告されているためです。例えば、2型糖尿病患者の心房細動発症リスクに

関するメタ解析¹⁰⁾では、2型糖尿病の相対リスクは、年齢と性別のみでリスクを補正した研究報告の解析からは1.70であったのに対し、高血圧や肥満、喫煙、アルコール摂取等、他の心房細動発症リスク因子も交絡因子としてリスクを補正した研究報告の解析からは1.24でした。その後も同様に、糖尿病は交絡因子を補正していくと心房細動発症リスク因子としての寄与度が小さくなっていくことが報告されています¹¹⁾。したがって、糖尿病についてはCHADS₂スコアの1項目として適切な治療・管理を要するのはもちろんながら、心房細動の発症抑制という面では、併存しやすい肥満やメタボリック症候群等も同時に改善していくことが大切だと思います。

心房細動にとらわれない治療が基本 ただし糖尿病患者さんでは無症候性心房細動に注意する

糖尿病の治療方針は心房細動の有無にかかわらず同じで、きちんと食事・運動指導を行い、場合によっては薬物で血糖管理をするということが基本だと思います。患者さんが心房細動を有するからといって特別に生活指導や血糖管理を変えることは、少なくとも私の場合はありません。ただこれは私の印象ですが、糖尿病

患者さんでは、心房細動を発症しても自覚症状がない方や少ない方が多いように感じています。高齢の患者さんが多いので必ずしも糖尿病が無症候性心房細動の原因とは言えませんが、65歳以上の高齢者では必ず脈をとるのと同じように、糖尿病患者さんを診察する際も必ず脈診を行うことをおすすめします。

次に閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) について教えてください。最近、循環器領域の学会等で OSA と心房細動の関連に注目が高まっているように思うのですが、心房細動治療における OSA 治療の有用性とはなんでしょうか。また、先生ご自身はどのような治療方針をお持ちですか。

**OSA と心房細動は密接な関係があり
心房細動の再発抑制に CPAP 療法が有効である可能性がある。
抗不整脈薬への抵抗性や夜間の動悸がみられるケースでは
OSA 合併を疑って簡易検査を実施するとよい**

睡眠時無呼吸症候群が心房細動に高率に合併することはよく知られており、Gamiらの研究によると、心房細動のない心血管疾患患者群でのOSA罹患率は32%であったにもかかわらず、心房細動患者群ではほぼ半数に上っていました¹²⁾。また、睡眠ポリグラフ検査を受けた心房細動既往のない3,542人を調査した後ろ向きコホート研究では、OSAの主要な症状である夜間の酸素飽和度低下が、65歳未満において心房細動新規発症の独立したリスク因子であることが示されています¹³⁾。加えてOSAは、心房細動既往患者さんの再発リスクにも影響すると考えられており、Kanagalaらの研究では、OSAを有する心房細動患者に対して除細動成功後にCPAP療法を行ったところ、1年後の心房細動再発率は42%と、CPAPを実施しなかった群の82%に比べ大きく減少していました¹⁴⁾。OSA合併例に対するカテーテルアブレーション治療施行後の心房細動再発率についても同様で、CPAPを実施した群では再発率が明らかに低率となっていました(28% vs. 63%)¹⁵⁾。

これらのエビデンスを全て勘案すると、OSAの治療は心房細動の発症を抑制するという点で大きな意義を持っており、OSAを合併する心房細動患者さんでは、CPAP療法によって心房細動の発作も改善できる可能性が期待できると言えます。したがって、心房細動の発作が頻繁に再発して抗不整脈薬が奏効しないケースや夜間の動悸があるケースでは、心房細動の背景にOSAがある可能性を疑い、OSAの簡易検査を行うとよいと思います。実際にこれまで当院でも、なかなか薬物が奏効しない心房細動患者さんのご家族から睡眠時に息が止まっているというお話を伺い、CPAP療法を導入したところ心房細動の発作も減った、という例がいくつかありました。

プライマリケアでOSA患者さんがいらっしゃった場合には、心房細動の一次・二次予防も視野に入れながら、CPAP療法の導入に関して早めに専門医に相談することと、また同時にOSAの増悪因子である肥満等の是正に努めることが重要だと思います。

では、慢性腎臓病 (CKD) についてはいかがでしょうか。前回、CKDも心房細動発症リスク因子であり、さらに生命予後の悪化にもつながり得るというお話を伺いましたが、どのような治療方針をもつことが大切とお考えですか。

**CKD患者さんでは
心房細動の新規発症に常に注意すること**

CKDが心房細動発症のリスク因子として確立しつつあることは第16回で申しましたが、CKDの場合は他のリスク因子と比べても特に、心房細動を合併するかどうかは患者さんの生命予後にとりわけ大きく影響してくると思っています。実際に、第16回で紹介した心房細動の予後規定因子に関する大規模ケースコント

ロール研究で、心房細動の合併によりCKD患者における総死亡リスクは男性で2.49倍、女性で3.25倍になることが報告されていました¹⁶⁾、別の研究報告では、末期腎不全への進行に心房細動が関与している可能性が示唆されています¹⁷⁾。またなによりも、CKD患者さんでは心房細動を発症して抗凝固療法が必要になっ

た場合、その管理が、ワルファリンであろうと新規経口抗凝固薬であろうと極めて難しくなります。そうした点もすべて勘案すると、CKD患者さんでは心房細動の新規発症に注意することが非常に

大切だと思います。発症してしまった場合は、抗凝固療法を含め、CKDと心房細動の双方の治療をバランスよく実施していかなければなりません。

ここまでお話し頂いてきた高血圧、糖尿病、OSA、CKDという心房細動を取り巻く4つの基礎疾患ですが、こうした基礎疾患を有する心房細動患者さんでは、抗凝固療法の実施や管理の方針を検討するにあたって、出血リスクや併用薬の観点から頭を悩ますことが多いと伺っています。こうした症例における抗凝固療法の適応や開始の判断、抗凝固薬の選択等について、小田倉先生はどのような判断基準をお持ちですか。また、特に注意されていることはありますか。

原則としてCHADS₂スコア1点から抗凝固薬を処方するが:

- 65～74歳ではCHADS₂スコア0点でも処方を検討
- 1点でも65歳未満で高血圧／糖尿病の管理が良好ならば65歳まで処方延期を検討

抗凝固療法開始の判断の基本は、やはり日本循環器学会等による『心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント』¹⁸⁾で示されている、CHADS₂スコアに基づいた治療実施決定・薬剤選択の基準だと思っています。私も抗凝固療法を検討するにあたってはこれを参考にしつつ、自分なりに少し変更を加えた図3のような形で実践していますので、その変更のポイント2点を簡単に紹介します。あくまで現時点での考えですが、参考にできれば幸いです。

第一に、CHADS₂スコアが0点であっても65～74歳であれば抗凝固薬の処方を提案しています。既に欧州心臓病学会が『心房細動管理ガイドライン』¹⁹⁾でCHA₂DS₂-VAScスコアとして提示しているように、最近では「65～74歳」のリスクが「高血圧」や「糖尿病」に対し同等であるという認識が主流になってきています²⁰⁾。これに基づき、「65～74歳」をCHADS₂スコア1点相当の因子とみ

なし、高血圧も糖尿病もなくCHADS₂スコアが0点のケースでも、年齢が65～74歳に該当すれば抗凝固薬の適応としています。

一方、原則としてCHADS₂スコア1点以上の患者さんに対し抗凝固療法の処方を提案するようにしているものの、高血圧ないしは糖尿病による1点で管理が良好、かつ65歳未満という場合には、患者さんと相談のうえ処方しないことも検討します。実際、CHADS₂スコア1点の患者さんは高血圧か糖尿病のいずれかのみを有する75歳未満であることが多いのですが、さらに65歳未満という若年で、血圧等が良好に管理できているというのであれば、患者さんと相談のうえで抗凝固療法の開始を65歳になるまで先延ばしするという選択も、プライマリケア医としてはありだと考えています。実臨床では、血圧管理が良好にできている65歳未満の方に抗凝固薬が処方されるケースは稀ではないかと思っています。

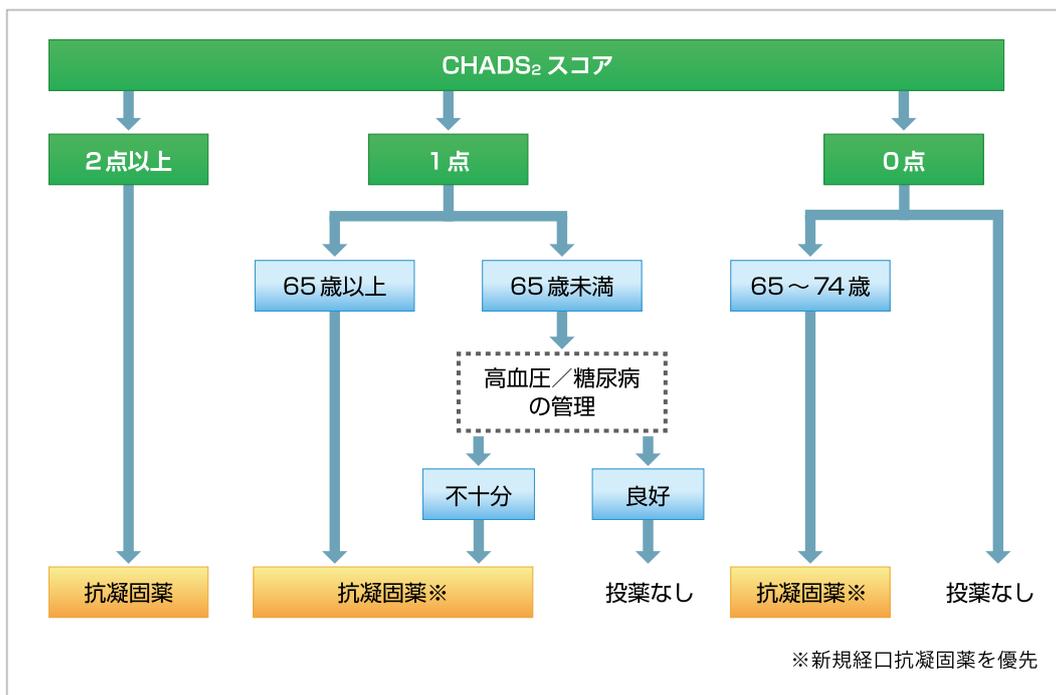


図3：小田倉先生が現時点で実践している、心房細動に対する抗凝固療法の実施方針

抗凝固薬選択では腎機能と併用禁忌薬の確認が必須。

加えて①クリニカルエビデンス、②患者さんの意向と服薬アドヒアランス、

③自身の経験と技量、の3点を基準に判断。

基礎疾患が何であるか自体は重視しない

以上で、抗凝固療法の開始を判断するにあたっての私の基本的な考え方を紹介しましたので、最後に、基礎疾患を有する患者さんへ抗凝固薬を処方する際に特に注意が必要と思われる点をまとめたいと思います。

まず抗凝固薬の選択時ですが、腎機能の確認と、併用禁忌薬の観点から薬剤の禁忌を確認することは、必須の前提です。腎機能の確認は特にCKD患者さんで不可欠ですが、血清クレアチニン値や推算糸球体濾過量(eGFR)ではなく、クレアチニン・クリアランス(CLcr)を用いるようにし、CLcrが30mL/min未満であればダビガトランは禁忌に当たるので避け、ワルファリン選択とします。ただし、CLcrが30~50mL/minの腎機能低下例に対しては、安全性の面でアピキサバンがワルファリンよりも優位となっているため²¹⁻²³⁾、今後臨床使用経験が蓄積されればアピキサバンが第一選択となる可能性はあります。一方、併用禁忌薬については、ワルファリンほどではありませんが、新規経口抗凝固薬(NOAC)でも添付文書に明記されていますので、押さえておく必要があります。ワルファリンにおいては多数ありますので必ず確認が必要ですが、降圧薬、糖尿病治療薬、心不全治療薬等、基礎疾患の治療薬との飲み合わせでは併用禁忌は少ないと思います。ただし、尿

酸降下薬との併用には注意が必要です。

他方、基礎疾患のある場合は服薬アドヒアランスの観点から、併用薬の服薬回数に配慮します。例えば、有効性や安全性の面でダビガトランが適切と判断した患者さんであっても、これまで1日1回の降圧薬だけ服用していたために飲み忘れるというのであれば、1日1回のリバーロキサバンにすることも考えるようにしています。

いろいろと申しましたが、結局のところどのような基礎疾患を合併しているかにかかわらず抗凝固薬選択の論理は同じで、薬剤の禁忌の確認ができた後は、1.クリニカルエビデンス、2.患者さんの意向、3.医師自身の診療経験・能力、の3つの要件を勘案して意思決定をすることが重要です。クリニカルエビデンスとはすなわち脳梗塞予防の有効性と安全性の観点であり、患者さんの意向に関しては、納豆を食べたいか、薬剤費は負担が大きいのか、服薬アドヒアランスが良好か等の点が重要です。そして医師自身の診療経験・能力とは、ワルファリン管理や、抗凝固療法開始後の出血モニタリングに関する経験・技量のことです。この3要件を常に念頭に置いていれば、おのずと適切な抗凝固薬が選択できると思います。

■ 参考文献

- 1) Conen D, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009; 119: 2146-2152.
- 2) Grundvold I, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59: 198-204.
- 3) Lip GY, et al. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-759.
- 4) Toyoda K, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440-1444.
- 5) Wachtell K, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-719.
- 6) Kannel WB, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82: 2N-9N.
- 7) Verdecchia P, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003; 41: 218-223.
- 8) Suzuki T, et al. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: results from the Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II Study). *Heart Rhythm* 2011; 8: 1831-1836.
- 9) Benjamin EJ, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- 10) Huxley RR, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 56-62.
- 11) Schoen T, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1421-1428.
- 12) Gami AS, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367.
- 13) Gami AS, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.
- 14) Kanagala R, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
- 15) Fein AS, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 300-305.
- 16) Andersson T, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1061-1067.
- 17) Bansal N, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013; 127: 569-574.
- 18) 小川聡, 堀正二. 心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント. 2011; <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>
- 19) Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- 20) Olsen JB, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- 21) Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
- 22) Hori M, et al. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation-subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment. *Circ J* 2013; 77: 632-638.
- 23) エリキュース錠2.5 mg・5 mgインタビューフォーム(2013年2月作成(第2版))



小田倉 弘典 先生

医療法人 土橋内科医院 院長

- 1987年 東北大学医学部卒業
- 1989年 仙台市立病院循環器科 医員
- 1990年 国立循環器病センター内科心臓部門
厚生省研修員（短期留学）
- 1997年 仙台市立病院循環器科 医長
- 2004年 土橋内科医院 院長（現職）

日本内科学会総合内科専門医、
日本循環器学会循環器専門医、
医学博士、臨床疫学修士（豪州）



