

# 論文の内容の要旨

論文題目 虚血性心疾患に合併した不整脈の臨床像に関する検討

氏名 神崎 綱

## [背景]

虚血性心疾患患者では様々な不整脈が出現することが知られており、過去にその臨床像を調べた研究報告は多数見られるが、心室性不整脈についての報告が殆どである。実地臨床において最も遭遇する不整脈は心房細動(AF)であり、一般集団に於ける臨床像については、数多の研究報告がある。しかし、急性心筋梗塞(AMI)以外の虚血性心疾患患者に於ける AF についての研究報告は見当たらない。循環器内科診療においては勿論のこと、他の実地臨床に於いても、虚血性心疾患と AF の合併は珍しくない。我が国において、虚血性心疾患患者に於ける AF の臨床像を探索することは、AF 治療のあり方に対し有用な提言を示唆できる点で大きな意義がある。

AF は血栓塞栓症の重要な危険因子である。AF を発症すると、左房の能動的収縮が消失することにより、左房内血流が鬱滞し、特に左心耳に血栓が形成されやすくなる。血栓形成には活性化凝固因子を介した血液凝固経路が重要な役割を果たしている。特に、動脈硬化により全身の血管内皮細胞に障害がある場合、血小板が活性化し、凝固系の活性化が起きるため、血栓傾向が一層強くなる。ワルファリンは、各種凝固因子に作用することで、左房内での血栓形成を直接的に抑制することにより血栓症を予防する。従来の研究により、ワルファリンの血栓症予防効果に対するエビデンスは確固たるものであるが、実際のワルファリンコントロール状況は主治医によって差が大きい。ワルファリンコントロールの際、よく用いられる指標は PT-INR であるが、これは一時点での指標に過ぎない。最近、継続的指標として%TTR が推奨されている。これは、観察期間全体の何%が PT-INR の治療域内に入っているかを算出した指標であり、概念としては平易だが、実際の計算は非常に煩雑である。従来は概算により算出していたが、厳密なコントロールのためには、なるべく精密に算出する方が望ましい。%TTR の精密な算出法を考察することで、実地臨床に於いて有用な指標となりうる。また、ワルファリンコントロールの実態を詳らかにすることで、AF 患者の血栓症予防法に対し、

有用な示唆を行うことができると考えられる。

## [方法・結果]

### (研究 1) 虚血性心疾患に合併した心房細動の臨床像

AMI を除く冠動脈疾患(CAD)患者に於いて、AF の有無により、その臨床像に如何なる違いがあるか調べた。1998年6月1日～2012年6月12日に、東京大学病院に於いて、緊急以外の心臓カテーテル検査を施行した患者の中から、冠動脈血行再建術施行以後に持続的心房細動を認めた患者 252 名を抽出した。これらの患者と年齢・性別をマッチさせ、AF を有しない血行再建術施行患者 504 名をコンピューターでランダム抽出し、合計 756 名を解析対象とした。患者情報は、主として診療録調査と心臓カテーテル検査(CAG)データを収集検討した。診療録調査では、CAG 施行時の入院中最初またはその前後 1 ヶ月以内の最も近い日時の各種血液検査データと心臓超音波検査データ、医師による診断名、病歴、服薬歴を収集した。カテーテル検査データでは、初回血行再建時の CAG 動画を確認し、AHA 分類による狭窄度評価を行い、75%狭窄以上を有意狭窄有りとした。この読影は、臨床情報を全て秘匿して実施した。これに基づき、右冠動脈近位部病変、4PD 病変、左主幹部病変、左前下行枝病変、左対角枝病変、左回旋枝本幹病変、左回旋枝分枝病変に分類した。また、病変枝数を 1-3 で分類した。こうして得られた各変数に関して、AF の有無により有意差があるかを、単変量解析により検討した。また、単変量解析で有意差を認めた変数のうち、多重共線性がなく、臨床的に重要と考えられる変数を独立変数に、AF の有無を従属変数にして、多重ロジスティック回帰分析を行った。結果は以下ようになった。CAD 患者において、AF を有する割合は 3.4%と、従来の研究で知られている、一般健常者集団での AF 有病率より明らかに高かった。また、単変量解析の結果、AF 群では、①右冠動脈近位部の有意狭窄が多い、②腎機能が低下している、③身長が高く、体重が重い、④糖尿病・耐糖能異常を有する、⑤左室収縮率が低い、⑥うっ血性心不全がある、⑦左房径が大きい、⑧BNP が上昇している、といった傾向が認められた。多重ロジスティック回帰分析の結果では、腎機能低下、糖尿病、うっ血性心不全といった既知の危険因子以外に、右冠動脈近位部の有意狭窄のオッズ比は 1.905 (1.284-2.828;  $p = 0.001$ ) と、CAD 患者の合併した AF に有意な関連性が示唆された。また、CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点以上の、中リスク～高リスクの患者において、ワルファリン投与率はそれぞれ 41%、50%と、低いことも判明した。

### (研究 2) 検診受診者における心房細動の背景因子

研究 1 の対照として、検診受診者での AF の臨床像を検討した。2007年7月～2012年3月に東京大学病院で検診を受けた、CAD のない受診者 8731 名のうち、心電図検査にて AF を認めた受診者 90 名を抽出した。これと年齢・性別をマッチングさせ、AF を有しない 180 名の受診者をコンピューターでランダム抽出し、合計 270 名を解析対象とした。患者情報として、診療録調査により受診者の人口統計学的属性、血液検査データ、心臓超音波検査所見、医師による診断、既往歴、身体所見を収集し、得られた各変数分布に関して、(研究 1)と同様の手法で、AF の有無の間で有意差があるかを検討した。結果は以下ようになった。単変量解析の結果、AF 群では、①僧帽弁膜症の既往歴が多い、②糖尿病・耐糖能異常を有する割合が多い、③BNP が高い、④CRP が高い、⑤左房拡大を認める割合が多い、⑥身長が高く、体重が重い、という傾向が認められた。多重ロジスティック回帰分析の結果では、従来の研究と同

様、耐糖能異常、左房拡大、僧帽弁疾患に於いて有意差を認めた。

### (研究 3) 循環器専門施設の外来通院心房細動患者におけるワルファリンの投与実態の調査

%TTR を指標として、東京大学病院に於けるワルファリン投与実態の調査を行った。1994年7月～2012年6月に、東京大学病院循環器内科に通院し、AFに対してワルファリンが半年以上継続投与されていた患者で、血液検査による外来経過観察が少なくとも半年以上行われていた 2335 名を対象として抽出した。解析対象の全ワルファリン処方歴(一回投与量, 処方日数, 処方日時. 合計 168761 データ), PT-INR の全時系列データ(全 146605 データ), 及び CAD の既往歴を収集した。次に, %TTR の計算式と平均ワルファリン投与量 ( $\bar{d}_w$ ) の計算式を,

解析学的アプローチで導出した。この式を基に, 全対象患者の %TTR と  $\bar{d}_w$  を算出した。CAD

の有無により, %TTR や  $\bar{d}_w$  の分布に差があるかを統計学的に比較検討した。結果は以下のよ

うになった。両群間で有意な性差・年齢差は認めなかった。解析対象全体の平均 %TTR は 38.2%であった。非 CAD 群の平均 %TTR は 40.2%であったのに対し, CAD 群の平均 %TTR は 34.5%と有意に低かった ( $p < 0.001$ )。また両群とも, %TTR は, 目標の 60%を大きく下回って

いた。 $\bar{d}_w$  の結果も, 解析対象全体では平均  $2.45 \pm 0.97\text{mg}$ , 非 CAD 群では平均  $2.46 \pm 0.99\text{mg}$

であったのに対し, CAD 群の平均は  $2.35 \pm 0.93\text{mg}$  と有意に低かった ( $p = 0.016$ )。 $\bar{d}_w$  の分布

は, 2-3mg をピークとして漸減するといった分布傾向を示した。 $\bar{d}_w$  と %TTR との間に有意な

直線的相関関係は認めなかった。次に, 本研究対象者 2235 名を診療録調査で前例調査し, 追跡可能であった新規脳梗塞発症患者 40 名を抽出し, %TTR を算出したところ, 梗塞新規発症患者群の %TTR の平均は  $33.5 \pm 18.9\%$  に対し, その他の患者 ( $n = 2227$ ) では  $38.2 \pm 28.7\%$  であり, 脳梗塞発症者に於いて %TTR は有意に低い傾向であった ( $p < 0.001$ )。

## [考察]

本研究により、第一に、AMIを除くCAD患者に於いて、右冠動脈近位部の有意狭窄がAFと関連性のある可能性が示唆された。従来より、左房線維化や圧負荷上昇がAF発症に関わる要因として知られていたが、これとは別に、AMI以外のCADに於いては、AF発症・維持のメカニズムとして、冠動脈狭窄による心房虚血が重要な要素である可能性が考えられた。第二に、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の中リスク以上の患者に於いて、ワルファリン投与率は40-50%であった。また当施設での平均%TTRは38.2%であった。特に、CAD群の平均%TTRは34.5%と、非CAD群の平均%TTR(40.2%)に比して有意に低かった( $p < 0.001$ )。CAD患者では、ステント治療に際し、2剤併用の抗血小板療法を受けるため、更にワルファリン追加による出血のリスクを敬遠した結果、ワルファリン処方率が低かったものと推察される。一方で、AFの合併症としての血栓症予防としてワルファリンは確固たるエビデンスがあることから、出血と梗塞のリスクを天秤にかけて、やや少なめの投与量にせざるを得なかったとも解釈できる。また、新規脳梗塞発症患者において%TTRを算出したところ、非発症者の%TTRと比較して、有意に低かった。ワルファリンコントロールは脳梗塞新規発症と関連のある可能性が示唆された。

## [結論]

CAD患者に於いて、心房虚血がAFと有意な関連性があることが示唆された。右冠動脈近位病変が責任病変であるCAD患者に於いては、AF発症のリスクを考慮し、冠動脈バイパス術やベアメタルステント留置など、ワルファリン投与をしやすい血行再建法が望ましい可能性がある。また、AF診療に於けるワルファリンコントロール実態は予想以上に悪く、一層厳格にコントロールする必要がある。また、ダビガトランやアピキサバンのような新薬がワルファリンに替わる有効な選択肢となりうる可能性も示唆される。本研究は、今後のAF診療に対し、重要な提案をした点に於いて、大きな意義を持つと考えられる。