

心房細動患者における脳梗塞発症と 抗血栓療法の予防効果に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景】 心房細動 (atrial fibrillation : AF) は日常臨床で最もよく遭遇する不整脈の一つである。近年, 欧米を中心に AF に関する大規模な調査が数多く行われ, 加齢との関係, 基礎疾患との関係, 脳塞栓の発生率など, その実態と重要性が明らかになり, AF 患者に対する抗血栓療法のガイドラインが作成されている。

また, AF は頻脈による不快な自覚症状により *quality of life* が損なわれ, 塞栓症や心不全の原因となることも少なくない。特に, AF に合併する脳梗塞は左心房や左心耳に形成された血栓による大梗塞が多く, 生命的・機能的予後が悪いことから, その予防は極めて重要な問題となっている。このような観点から, わが国においても AF に対する関心は急速に高まり, AF の治療・予防のみならず塞栓症予防の重要性が指摘されている。

【目的】 本研究では AF の臨床像と治療、特に塞栓症予防の実態を明らかにすることを目的にして, (1) 循環器専門外来における AF の頻度・臨床的特徴と治療の実態, さらに AF 患者における (2) 脳梗塞をはじめとする虚血性事故発症とそれに関与する因子, (3) 抗血栓療法の虚血性事故予防効果を検討した。

【対象と方法】 1995年3月から6月の4ヶ月間に北海道大学医学部附属病院循環器科外来を受診した全ての患者を対象として AF の有無を調査し, AF 患者に対しては, (1) AF のタイプ(慢性/発作性), (2) 基礎心疾患, (3) New York Heart Association (NYHA) 心機能分類, (4) 心臓以外の合併症 (糖尿病, 甲状腺疾患など), (5) 脳血管障害の既往, (6) 心エコー図所見, (7) 薬剤治療の内容, (8) 約 1.7 年後の虚血性事故発症と予後に関する追跡調査を行った。

【結果】 調査期間中に 2781 例 (男性 1437 例, 女性 1344 例, 平均年齢 58.4 ± 13.2 歳) が登録され, その内の 14.7% (410 例, 男性 244 例, 女性 166 例, 平均年齢 62.1 ± 11.6 歳) が AF を有していた。

AF 患者数は 60 歳代が最も多く, 50~79 歳が全体の 80% 以上を占めていた。基礎心疾患別では, 弁膜性 (valvular AF : VAF) が 66.6%, lone AF を含む非弁膜性 (non valvular AF : NVAF) は 33.4% であった。

心房細動病型別の臨床的特徴は, AF を慢性/発作性および基礎心疾患から慢性 VAF (chronic VAF : C-VAF), 慢性 NVAF (chronic NVAF : C-NVAF), 発作性 AF (paroxysmal AF : P-AF) の 3 病型に分類し比較した。NYHA 心機能分類 II 度以上の患者の割合と, 心エコー図上左房径 (LAD) は C-VAF, C-NVAF, P-AF の順で多く, 各 2 病型間で有意差が

認められた。また、脳血管障害の既往を有する患者の割合は C-VAF、C-NVAF、P-AF の順で多く、C-VAF と P-AF の間で有意差が認められた。

塞栓症予防薬は全 AF 患者の 60% で使用され、抗凝固薬は 24.4%、抗血小板薬は 35.6% に投与されていた。

平均 1.7 年の観察期間中の虚血性事故発症率は 6.3% であり、虚血性脳血管障害が約 80% を占めていた。年齢 65 歳以上、基礎心疾患、NYHA II 度以上、脳梗塞の既往を有する群で各々の対照群と比較して事故発症率が高い傾向が認められた。また、脳梗塞既往例を除いた一次事故発症率は 5.1% であり、これらの症例を対象として塞栓症予防薬の虚血性事故に対する一次予防効果について検討した。C-VAF における事故発症率は無治療群の 16.7% に対して抗凝固薬群では 5.6% と約 1/3 に減少したが、抗血小板薬群では 11.8% とわずかな減少にとどまった。一方、C-NVAF と P-AF では無治療群でも事故発症率がそれぞれ 2.0%、2.7% と非常に低かった。両病型とも、抗凝固療法群では 0% であったのに対し抗血小板薬群ではむしろ治療群よりも高い発症率を示していた。

【考察】 心房細動の頻度と基礎疾患：本研究は循環器専門外来通院中の患者を対象としているため AF の割合は約 15% と高率であるが、加齢に伴う AF 有病率の増加、NVAF の高い割合、基礎心疾患の傾向などは欧米における報告と一致するものであった。

病型別の臨床的特徴と投与薬剤：臨床的特徴は各病型の基礎心疾患や臨床経過を反映していた。抗血栓療法に関しては、VAF では既にワーファリンによる塞栓症の予防が確立された治療法となっており、本研究においても C-VAF ではワーファリンによる抗凝固療法が高頻度に行われていた。NVAF では VAF と比較すると塞栓症予防薬の使用頻度が低く、投与されていてもワーファリンの使用は 20% 未満と少なかった。

虚血性事故と危険因子・抗血栓療法：心エコー図所見に関しては C-VAF でのみ LAD と虚血性事故発症率との関連が示唆されたが、C-NVAF と P-AF では事故の有無による差は認められなかった。この理由としては、C-NVAF と P-AF では左房拡大の程度が軽く、また事故発症率も低かったことなどが影響していると考えられた。

塞栓症予防薬の効果に関しては、抗血小板薬はいずれの病型においても虚血性事故予防効果は認めなかったが、ワーファリンは C-VAF で事故予防効果が認められた。

心房細動における抗血栓療法：欧米では塞栓症発症のリスクから患者を層別化して使用する薬剤と投与量が決定され、脳血栓症や心筋梗塞予防に対するアスピリンの有効性に関しては広く認められているが、AF に合併する塞栓症予防効果に関しては否定的な結果も多い。このため、抗血小板薬の AF の合併する塞栓症に対する予防効果はワーファリンと比較すると弱く、未だ評価が定まらない一因と考えられる。

【結語】 NVAF における虚血性事故発症率は欧米の報告と比較して低率であり、また、塞栓症予防薬は抗血小板薬が大多数を占めていた。高齢化社会を迎えて AF、特に NVAF の増加が予想され、脳梗塞予防に対する抗血栓療法がますます重要になると考えられる。今後、抗血小板薬使用の妥当性と併せて、日本人における最適な塞栓症予防法を前向き臨床試験により検討する必要がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

心房細動患者における脳梗塞発症と 抗血栓療法の子防効果に関する研究

心房細動(AF)は日常診療で最もよく遭遇する不整脈の一つである。AFは頻脈による不快な自覚症状が生じ、心不全や塞栓症の併発により quality of life を損なうばかりでなく、生命予後をも悪化させる事から、その予防は重要な問題となっている。本研究では、AF の臨床像と治療、特に塞栓症予防の実態を明らかにすることを目的として、循環器専門外来における AF の頻度・臨床的特徴と治療の実態、脳梗塞をはじめとする虚血性事故発症とそれに関する因子、抗血栓療法の虚血性事故予防効果を検討した。対象は、1995年3月から6月の4ヶ月間に北海道大学医学部附属病院循環器科外来を受診した全ての患者2781例である。AFの有無を調査し、AFのタイプ、基礎心疾患、NYHA心機能分類、心臓以外の合併症、脳血管障害の既往、心エコー所見、薬剤の内容、約1.7年後の虚血性事故発症と予後に関する調査を行なった。その結果、循環器外来患者の14.7%にAFを認め、この内2/3が非弁膜症性AFであった。年代別AF患者数は60歳代が最も多く、50~79歳が80%以上を占めていた。AFのタイプを基礎心疾患により慢性弁膜性AF、慢性非弁膜性AF、発作性AFに分類すると、病型により臨床的特徴、塞栓症予防薬の頻度、種類に大きな差がみられた。追跡調査は380例で可能であり、平均観察期間は1.7±0.4年であった。観察期間中に虚血事故は24例で発症し、虚血性事故発症率は6.3%であった。虚血性事故の内訳は脳梗塞と一過性脳虚血発作をあわせた虚血性脳血管障害が約80%を占めていた。臨床背景別に虚血事故発症率を比較すると、年齢65歳以上、基礎心疾患有り、NYHA II度以上、脳梗塞の既往のある症例で有意差が認められた。また、虚血事故に対するワーファリンの一次予防効果が示唆されたが、抗血小板薬にはそのような効果は認められなかった。以上のことから、非弁膜性AFにおける虚血性事故発症率は欧米の報告と比較して低率であり、また、塞栓予防薬は抗血小板薬が大多数を占めていた。高齢者社会を迎えてAF、特に非弁膜性AFの増加が予想され、脳梗塞予防に対する抗血栓療法がますます重要になると考えられた。今後、抗血小板薬使用の妥当性と併せて、日本人における最適な塞栓症予防法を日本人を対象とした前向き臨床試験により検討する必要があると思われた。

口頭発表に際し、副査の安田教授から、加齢と心房細動発症頻度との関係、塞栓症予防薬の使い分け、抗不整脈薬投与の実態、弁膜性 AF における左房拡大例の治療方針、ワーファリン投与に伴う出血性合併症について質問がなされた。副査の岸教授から、日本人を対象とした他の研究内容と本研究との比較、欧米の研究に比し、虚血事故が低率である理由について質問がなされた。主査の北畠教授から、血栓形成機序と塞栓症予防薬治療、本研究と一般人口を対象とした研究との差異について質問がなされた。申請者は、塞栓症予防薬の機序と治療法、日本の臨床試験および欧米の大規模臨床試験の報告、心房細動治療ガイドラインと自らのデータを引用し、妥当な回答を行った。

この論文は、AF 患者における頻度と臨床的特徴、虚血性事故発症に関する因子、抗血栓療法による予防効果について明らかにしたことで高く評価され、今後、日本人における最適な塞栓症予防を検討する上で参考にされることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。