

もう始まっている！

# 心房細動治療の新時代



80歳以上の高齢者が1000万人を超える今日、日本の心房細動患者は、いまや過半数が75歳以上となった。新たなデバイスや治療法はどこまで進んでいるのか。ありふれた疾患に、常識を超えた治療が必要とされる現在を専門医たちの視点から紹介する。

企画協力・監修 山下武志 = 心臓血管研究所 所長

企画・構成 山口 齧 = 医学ジャーナリスト

## 〈巻頭言〉

# 患者の過半数が75歳超え ——前代未聞の時代へ——

やましたたけし

山下武志

心臓血管研究所 所長



心房細動は、今や一般内科医が診るべき“Common Disease”の一つに加えられるようになった。その治療の歴史は18世紀にさかのぼり、誰もが知る心拍数調節治療薬としてのジギタリスがその始まりとされる。表には、それ以降これまでの心房細動治療の歴史を記した。この長い歴史の中で一時的にかなり専門的な知識を要したと言える時代が、1980年代の種々の抗不整脈薬開発時代と、それに伴って生じた「洞調律維持治療 vs 心拍数調節治療」論争時代である。しかし、この論争はAFFIRM studyとRACE studyによりほぼ終結し、①「患者個別に判断してよい」という実際的な感覚が支持されると同時に、②抗不整脈薬の

効果の限界と高い副作用の頻度、③調律によらない抗凝固療法の重要性、が明らかとなり、大転換期を迎えた。そして、ここ十数年は、このような心房細動治療の基本的な考え方が普及するための期間であった。

## 主治医の悩みに新たな治療ツール

この間に進歩した治療ツールが、心房細動に対するカテーテルアブレーションと新しい直接型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) である。カテーテルアブレーションはその有効性、副作用の評価が安定し、か

- P.12 **巻頭言**  
**患者の過半数が75歳超え**  
**——前代未聞の時代へ——**  
やましたたけし  
**山下武志**  
 心臓血管研究所 所長
- P.14 **新規抗凝固薬は本当に**  
**広まっているのでしょうか？**  
おだくらひろのり  
**小田倉弘典**  
 土橋内科医院(仙台市青葉区) 院長
- P.16 **ここまで進んだ！**  
**新規アブレーション治療**  
にっただじゅんいち  
**新田順一**  
 日本赤十字社 さいたま赤十字病院 循環器科 部長

- P.18 **心房細動といえば認知症、を**  
**お忘れなく**  
はしもとよういちろう  
**橋本洋一郎**  
 熊本市民病院 神経内科 地域医療連携部  
 リハビリテーション科 首席診療部長
- P.20 **どこまでできる？**  
**超高齢者への抗凝固治療**  
あきしたまさひろ  
**秋下雅弘**  
 東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻  
 加齢医学講座 教授
- P.22 **心房細動と慢性心不全の**  
**相互関係**  
かとうまほと  
**加藤真帆人**  
 日本大学医学部内科学系循環器内科学分野 助教

つての抗不整脈薬の果たしてきた役割をそれ以上に担う「洞調律維持」のための治療ツールである。DOACは、ワルファリンだけに担わせてきた過大な役割を分担することによって「抗凝固薬療法」を普及させようとするツールである。いずれも、その普及度はまだ濃淡様々かもしれない。しかし、筆者がもし90年代にこのようなツールを使っていたならば、心房細動という疾患はもっと違ったもの、その治療に決着がついた疾患に見えていたかもしれない。実際、90年代に多く見た50～70歳代の心房細動患者を前に、今その治療に迷うことは皆無とは言えないが、その頻度は減り、またその悩みはかつてに比べ浅い。

は18世紀のジギタリス以降あまり進歩していない。加えて、多くの併存疾患を持つ超高齢者にとって、心房細動は“one of them”にすぎない。大きな位置を占める循環器併存疾患は心不全であるが、一般社会ではそれは老化に伴う認知症であったり、あるいは「フレイル」というべき全身状態である。つまり、現在、心房細動人口の過半数を占める患者に対する回答が用意されていない。本特集は、新しい時代に臨まざるをえない心房細動治療の多面的側面を切り取り、認識を新たにするための企画である。 **MM**

### これまでのルールが通用しない患者群

しかし、これでもすべてが片付かないというのが医療の性なのかもしれない。社会が心房細動診療に新しい課題を突き付けている。それが人口の超高齢化であり、今や心房細動人口の過半数はこれまで問題意識があまり持たれることのなかった70歳代後半から90歳代の患者である。そして、新しい治療ツールであるカテーテルアブレーションとDOACだけでは対処することができないことは論をまたない。このような時よってすすがるべき、「心拍数調節治療」

表 心房細動治療の歴史

18世紀～	ジギタリスの発見と利用 キニジンの発見と利用
1980年代	新しい抗不整脈薬の開発
1990年代	「洞調律維持治療 vs 心拍数調節治療」論争
2002年	AFFIRM study/RACE study 抗不整脈薬の限界と抗凝固療法的重要性が認識される
2000年代前半	カテーテルアブレーションの進歩と普及 洞調律維持…アブレーションがかつての抗不整脈薬の立ち位置に
2010年代	直接型経口抗凝固薬 (DOAC) が利用可能に 抗凝固療法…ワルファリン単独の時代から複数からの選択が可能となる時代に
2015年～	社会が要求する新しい課題への対処



# 新規抗凝固薬は本当に 広まっているのでしょうか？



おたくらひろのり  
小田倉弘典

土橋内科医院(仙台市青葉区) 院長

## “新薬ローンチ祭り”は一段落

新規抗凝固薬である直接型経口抗凝固薬 (DOAC) が発売されて5年が経過した。発売当初は各製薬企業タイアップの講演会、Webカンファレンス、商業雑誌の特集などが花盛り。DOAC狂騒曲とも言える事態だった。さて最近でこそ、こうした“お祭り状態”は一段落し、落ち着きを取り戻したかのように見える。しかし、どうだろう。あれだけの祭りの後、果たして本当にDOACは臨床の場で普及しているのか。

「最近初めて〇〇を出したよ」

「いや、うちは絶対今でもワルファリン一本だよ」

プライマリケア医の集まりに行くと、今でもこんな会話をよく聞く。他方、循環器専門医の間では、「新規の心房細

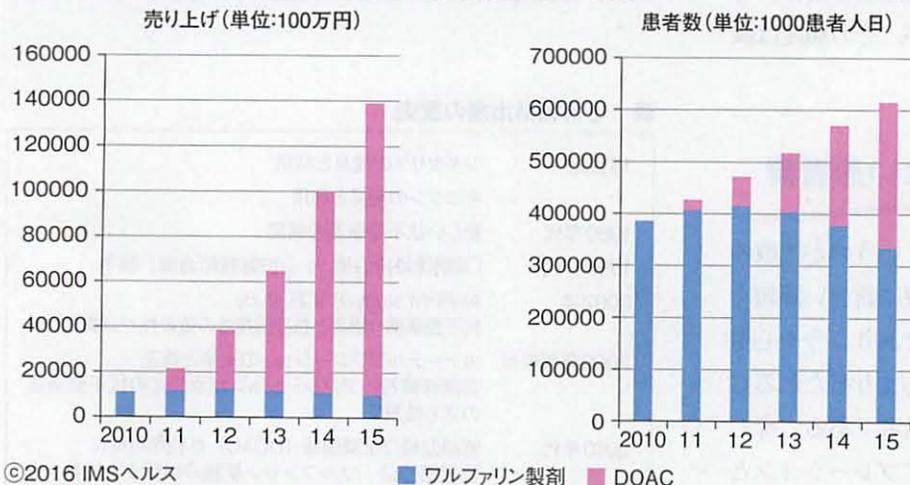
動はほとんどDOACですね」「ワルファリンをDOACに変えることもよくある」などの声を聞く。職種や専門性、抗凝固薬への「慣れ」などなど、様々なファクターがDOAC処方インセンティブに温度差を与えているように思える。

## 全体の処方は1.5倍に

では2011年以降、抗凝固薬の普及率は日本で上がっているのだろうか？そしてワルファリンとDOAC処方占有率の内訳は変わっているのか？民間の調査機関からのデータ(図)によると、10年、経口抗凝固薬の処方患者数は約110万人ほどだったが、15年時点では160万人を上回っている。約5年で1.5倍に増えたときざっくり見ることができる。

薬剤の内訳を見ると徐々にDOACがシェアを広げてきており、15年時点で全体の45%近くを占めている。これを見る限りワルファリン軍が次第にDOAC軍に侵食されていき、さらにDOAC軍が新しい領地にまで手を広げている構図が浮かび上がってくる。つい最近仙台で行われた第80回日本循環器学会学術集会で発表されたJ-RHYTHM Registry 2でも、12～14年にかけてのワルファリン処方占有率は75%→64%だったのに対し、DOACは6%→20%に増加していた。また海の向こうアメリカでは、こうした統合的なデータはないもの

図 経口抗凝固薬の売り上げと患者数の推移(2010～15年)



©2016 IMSヘルス

JPM 2015年12月をもとに作成

右図:「患者人日」は1日の処方患者数に365日かけたもの。縦軸の単位は1000患者人日。例えば2015年の患者人日は60万×1000/365=約160万人と、おおよそ考えられる。

の、15年時点ではDOACの処方占有率は38～50%程度まで増えているという研究結果も出されている。

## 高リスク患者にあまり処方されず

このように、まさに鳴り物入りで登場したDOACは、データ上は“鳴り物入り”なりの普及ぶりを見せているのかもしれない。しかし本当に大事なものはそうした状態ではなく、果たして本当に「適切に」DOACおよび抗凝固薬が処方されているのか、その中身だと思われる。先のJ-RHYTHM Registry 2によると、CHADS<sub>2</sub>スコア0点と1点の人が全処方数の50%にも達しており、その多くにDOACが処方されているのだ。一方、やや古いデータだが、American College of Cardiologyの横断研究では、CHADS<sub>2</sub>スコア3点以上の人の半分以下にしか抗凝固薬が出されていないという状況が報告されている。日本の代表的コホート研究、FUSHIMI AF Registryも同じような傾向であった。そうなのだ。DOACは投与されるようになってきてはいるが、比較的軽症の人に多く出されていて、より抗凝固薬の必要な高リスクの人には相変わらず慎重な適応である実態が浮かび上がってくる。DOACは、ワルファリンに比べて投与が簡便で使いやすい側面がある。そうした特徴が、より低リスクの人に出しやすい原因かもしれない。そして高リスクの人には、やはりDOACであっても、いやDOACだからこそワルファリンに比べて微調整や出血時の対処法が明確でないため、なかなか使いにくいかもしれない。

## アウトカムは改善したか？

さらに最も大切なこと、すなわちDOACの普及によって心原性脳塞栓症および大出血の両イベントが減少したかについては、確たる証拠がそろっていないのが本当のところと思われる。日本のもう一つの代表的コホート、Shinken Databaseの最近の研究では、DOACの普及により低リスク患者の血栓塞栓症が確かに減少しているが、その分頭蓋外出血は増加していた。また高リスク例では依然としてワルファリンが多く、血栓塞栓症と頭蓋内出血のアウトカムはまだほとんど改善されていないという実態が浮かび上がっている。しかしこれらは12年までのデータであり、ここ2～3年で情勢が変わってきている可能性はある。

## まとめると……

さて、ここまでの知見を踏まえ、全くの独断と私見を述べさせていただくならば、以下のようなことが言えるのではないかとと思われる（あくまで独断であるが）。

- 1) ここ5年で、たしかに抗凝固薬は従来に比べて普及し、とくにDOACの処方は増えつつある
- 2) しかし、処方が増えたのは、主にCHADS<sub>2</sub>スコアの比較的低い、低リスク症例においてである
- 3) 高リスク症例に対しては、依然ワルファリン使用が多い、もしくは適切に投与されていないのかもしれない
- 4) それゆえ特に高リスク患者では、DOACで血栓塞栓症や出血のアウトカムが改善しているかどうかは慎重に考える必要がある

## 新旧両軍の勢力分布は？

私は、循環器専門医からプライマリケア医に転向しながらも、趣味として心房細動関係の論文を収集し、拾い読みしてブログに書くなどしている関係上、専門医とプライマリケア医の両者の声をあちこちで耳にする。冒頭にも述べたように、専門医は新規患者ならばほとんどDOACで、観血的手技など何かの機会を捉えてワルファリンをDOACに変更するといった印象がある。一方、プライマリケア医でも、まだまだ家庭医と呼ばれるジェネラリストが少ない現在、ワルファリンの使い方を手中に収めた比較的循環器を得意とする医師ではワルファリンに固執する例も見られるが、勤務医時代、もともと非循環器専門医だった医師は、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上で確実に適応と考えられる症例にもDOACを控える傾向があるように思われる（あくまで印象であるが）。



DOAC軍は、ますます勢力を拡大してきた。しかしその兵や参謀（医師のこと？になるだろう）の配置にはまだ偏りが見られる。ワルファリン軍がいまだに奮闘している分野もあれば、必要どころに必要な兵が配されていないところも見られる（例えが分かりにくくて申し訳ない）。そんな状況が今ではないだろうか。

それにしてもDOACとワルファリンとの売り上げの差（図）はすごいな～。

MAA



# ここまで進んだ！ 新規アブレーション治療

にっ た じゅんいち  
新田 順一

日本赤十字社 さいたま赤十字病院 循環器科 部長



## 簡便・時短の冷凍凝固テクノロジー

心房細動に対するカテーテルアブレーションは、これまで電気メスと同じ原理で高周波通電の熱による焼灼で行われてきた。それに代わる新しいデバイスとしてクライオバルーンによる冷凍凝固アブレーションが登場した。日本で使用できるのはMedtronic社製Arctic Front Advance™という第2世代のクライオバルーンである。第1世代のクライオバルーンより冷却効果が高く、肺静脈の電氣的隔離をより速く確実にできるようになっている。高周波カテーテルアブレーションよりもカテーテル操作が簡便であり、術時間を大幅に短縮できることが大きな利点である。その有用性と限界について解説する。

## 高周波の限界

1998年にフランスのHaïssaguerreらにより、多くの心房細動が左房に開口する肺静脈の中や開口部周囲で、トリガーとなる異所性刺激生成が原因となっていることと、その部の高周波通電による焼灼により根治が可能であることが報告され、心房細動に対するカテーテルアブレーションが開始された。当初は肺静脈内の焼灼や上下左右の4本の肺静脈の開口部を個別に治療していたが、再発が多く肺静脈狭窄などの合併症も報告されたため、肺静脈の付け根(前庭部)を含めた比較的広範囲の肺静脈電氣的隔離術が主流となっている。

図1 クライオバルーンカテーテル



## 肺静脈の電氣的隔離が数十秒！

このような背景のもとに14年7月、日本で第2世代のクライオバルーンが登場した。28mm径のバルーン(図1)を肺静脈開口部に押し当て、カテーテル先端から造影剤を注入し左房への流出がないことを確認する(図2)。冷却を

図2 クライオバルーンによる4本の肺静脈造影



しかし、カテーテル1本で肺静脈の付け根の広い範囲を焼灼し、左房との電氣的隔離を行うことは技術的な難易度が高く習得に時間を要した。実際、筆者は2002年に開始したが、当初は4本の肺静脈の電氣的隔離に5時間以上要することもまれではなかった。その後、技術やデバイスの進歩により2~3時間程度でできるようになった。それでも術者による成績の差は大きく、本来根治術であり抗不整脈薬が不要となるはずなのに、施設によってはカテーテル治療後もほとんどの患者さんで抗不整脈薬の内服を継続していることでも分かるように、手技の難しさが問題であった。

さらに高周波アブレーションのもう一つの問題として、再発が多いことが挙げられる。1回のみの手技では、細いカテーテルで1点ずつ焼灼するため不十分な焼灼部位が残り、あとから再伝導を起こし心房細動が再発してしまうことが多かった。

開始すると、肺静脈への圧着が良ければ15秒から60秒以内で肺静脈の電氣的隔離が生じ、約3分間冷凍凝固を行うと不可逆性の電氣的隔離が得られる。これを上下左右の4本の肺静脈に行えば終了である。クライオバルーンによる冷凍凝固時間は慣れてきて順調に行えると3分×4本、計12分で完了することになり、カテ室への入室から退室まで約1時間で済む。さらに、高周波の場合は1回の手技での成功率が50～60%であるのに対して第2世代のクライオバルーンでの成功率は80%を超えると報告されている。バルーンを押し当てた面が均質に冷凍凝固可能となり、1点1点を焼灼する高周波よりも1回で確実な電氣的隔離が得られるのである。

### クライオバルーンの良い適応とは？

クライオバルーンカテーテルは「薬剤抵抗性かつ再発性症候性の発作性心房細動」に対する適応で承認されている。「発作性」であることは重要で、持続性心房細動となって長く経過すると左房径が拡大し、肺静脈前庭部も拡張してしまっていることが多い。このような症例にクライオバルーンを用いると肺静脈の奥まで入り込んでしまい、前庭部の病巣部を治療できないだけでなく、合併症として肺静脈狭窄を起こすリスクが高くなる。また、発作性であっても肺静脈の形態によっては適さないこともある。例えば、左肺静脈共通幹では共通部分が比較的短く、すぐに上下の肺静脈に枝分かれするタイプは可能であるが、共通幹の部分が長く太い時には28mmのバルーンでも肺静脈の入り口に密着させられないことが多い。術前検査として3D-CTなどで肺静脈や左房の形態を評価しておくことが重要である。

### 三浦雄一郎さんタイプは治療できない!?

プロスキーヤーで登山家の三浦雄一郎さんは、筆者の師匠である家坂義人先生（現・総合病院土浦協同病院院長）のもとで、心房細動に対して7回のカテーテルアブレーションを受けている。三浦さん自身も様々なメディアを通して複数回のアブレーションを受けていることを公表している。三浦さんにクライオバルーンを用いたらもっと少ない回数で根治できたのであろうか？

答えは否である。最近の報告では心房細動の原因の20～

30%は非肺静脈起源とされており、このタイプの心房細動は肺静脈の電氣的隔離しかできないクライオバルーンでは治療できない。非肺静脈起源とは上大静脈、左房後壁、心房中隔および冠状静脈洞などの肺静脈以外に異所性自動能の群発興奮が発生して入り込み、心房細動を維持する病巣が存在することを意味する。三浦さんの場合も肺静脈の電氣的隔離のみであれば2回のアブレーションで十分であり、7回も必要になったのはそれ以外の病巣が複数にわたり強固に存在したからである。このようなタイプの心房細動に対しては、現時点では高周波を用いて3Dマッピングと術者の技巧を頼りに繰り返し治療するしかないのである。筆者らは、クライオバルーンを予定している患者さんに「三浦さんと同じようなタイプの不整脈だと複数回のカテーテル治療を要するか、あるいは不整脈とうまく付き合っていく心拍数調節治療（レートコントロール）をお勧めすることもあります」と必ず説明している。

### デバイスはさらに進化するが……

クライオバルーンだけでなく、16年4月には日本で開発された高周波ホットバルーンが使用可能となり、欧州ではレーザーバルーンが使用され始めている。今後はこれらの新しいデバイスにより心房細動に対するカテーテル根治術の成功率も高くなり、さらに施行例が増加すると思われる。

一方で、筆者の施設では85歳以上の超高齢者心房細動の紹介も増えている。心房細動が出現し動悸や不安を訴えるため、おそらく徐々に内服薬が増えてしまい、高齢にもかかわらず、例えばメインテート<sup>®</sup>5mg分1+ワソラン<sup>®</sup>240mg分3といった、見ているだけでも息切れや便秘が出現しそうな処方ですらに調子を悪くして、「ぜひアブレーションを」という紹介である。アブレーションを行う場合もあるが、ほとんどは抗凝固療法による脳梗塞の予防が重要で、「不整脈自体は良性でゆっくり動けば大丈夫」と説明し、できるだけ不安を和らげ、少量の経口抗凝固薬と少量のβ遮断薬やごく少量のジギタリス製剤を併用して経過観察するようにしている。

今後高齢化がさらに進み心房細動患者が増加することが予想されるが、根治術の進歩に伴って、レートコントロールや患者さんの不安を和らげる技術をおろそかにしてはならないことを強調したい。

MA



# 心房細動といえは認知症、を お忘れなく

はしもとよういちろう  
橋本洋一郎

熊本市民病院 神経内科 地域医療連携部 リハビリテーション科 首席診療部長



## 喫煙で認知症が予防される？

私が医師になった1981年(35年前)は、タバコを吸うとアルツハイマー病とパーキンソン病が予防できると言われていた。有名な神経内科の先生が1日1本タバコを吸っていたと噂された。今でも、タバコを吸うと頭が活性化されて認知症が予防できるという話を耳にすることがある。

98年のロッテルダム研究で、喫煙者はアルツハイマー病あるいは認知症が非喫煙者の約2倍増加すると報告され<sup>\*1</sup>、それまでの通説が覆った。以後、喫煙者ではアルツハイマー病が増加する報告が圧倒的に多いようだ。喫煙は、血管性認知症よりもアルツハイマー病発症への関与が強いとsystematic reviewで示されている<sup>\*2</sup>。

なぜ喫煙でアルツハイマー病の発症が抑制されると報告されたのか？ 喫煙者は寿命が10年短くなるので、アルツハイマー病になる前に死んでいた、アルツハイマー病になったら喫煙していたことを忘れていて、それにCOIの問題——すなわちタバコ産業から研究費が出ていてタバコ産業に都合なデータは論文化されなかったなどと、筆者は密かに思っている。喫煙者の7割以上はニコチン依存症(タバコ使用障害)であるので、認知症になっても吸うのは忘れないが、消すのを忘れて火事の原因になることもある。

## 血圧・血糖・脂質との関係

脳卒中の5大リスクは、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、心房細動で、これらの治療で脳卒中の発症を抑制すれば血管性認知症の発症抑制になる(図)。カルシウム拮抗薬で降圧を図るSyst-Eur試験<sup>\*3, 4</sup>では認知症の発症を55%抑制し、発症した多くはアルツハイマー病であった(血

管性認知症ではなかった)ことが報告され、大変びっくりした。メタ解析で厳格な降圧療法により認知症の発症リスクが13%軽減されると報告されているが、有意差はつかなかった<sup>\*5</sup>。なかなか思うようなデータは出ない。

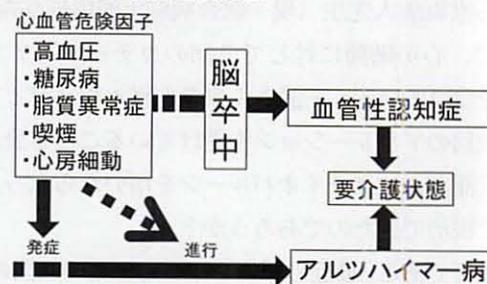
わが国の久山町研究でも欧米のロッテルダム研究などでも、糖尿病がアルツハイマー病のリスクになる報告が出始めた。フランスのグループがアルツハイマー病は「3型糖尿病」と言い始めて<sup>\*6</sup>、これまたびっくりということになった。脂質異常症もアルツハイマー病のリスクになるという報告も出始めている。

## 心房細動もやはり……

脳卒中の5大リスクで最後に残った「心房細動」も認知症との関連が出てくるかなと思っていたら、案の定である。

2013年のメタ解析では、脳卒中既往の有無にかかわらず、心房細動が認知症や認知機能低下と関連することが認められた。ただし認知症の病型別解析を行うと、アルツハイマー病については心房細動との有意な関連は見られなかったが(RR 1.22、95% CI: 0.96 ~ 1.56)、血管性認知症では心房細動との有意な関連が認められた<sup>\*7</sup>。逆に心房細動が血管性認知症よりもアルツハイマー病の発症に強く関与するという報告も散見される。禁煙派の味方のロッテル

図 生活習慣病と認知症



ダム研究があるし<sup>\*8</sup>、他の報告もある<sup>\*9</sup>。

心不全があると、アミロイド斑や神経原線維変化をきたすアミロイドβ蛋白やタウ蛋白のneurovascular unitでのクリアランスが低下すると示唆されている<sup>\*10</sup>。心房細動の存在による無症候性脳梗塞の存在、低い治療域内時間(TTR)による微小脳出血など、心血管危険因子の存在がクリアランス低下をきたすと考えられる時代になった。

## 認知症とアドヒアランス

心房細動でワルファリン内服中の2605人(平均年齢73.7±10.8歳。認知症、脳卒中、一過性脳虚血発作の既往なし)を対象とした研究で、認知症が109例(老人性37例、血管性8例、アルツハイマー64例)に診断され、ワルファリンのTTRが良い症例に比して悪い症例は認知症が増加すると示された<sup>\*11</sup>。ここまで来たかという感じだ。ワルファリンを内服すると、しないよりも認知機能低下が少ないという報告もある。一方で、心房細動と認知症発症との関係はないとする報告もある。

心房細動のある高齢者では、頭蓋内出血などのリスクが低減できる直接型経口抗凝固薬(direct oral anti-coagulant: DOAC)を積極的に投与しているが、効果がモニタリングできないためにアドヒアランスが大きな問題になる。DOACをしっかりと内服すると認知症やアルツハイマー病の発症抑制になるよ、というデータがいつ出てくるか楽しみだ。

一方、認知症を発症して内服することを忘れていたり、内服したかどうかを忘れて多量に内服したりすると問題が生じるので、認知症の方に抗凝固薬を内服させるか否かという議論が起こる。テレビでは、認知症に「それがどうした」というACのコマーシャルが放映されている。認知症のある方もちょっとした支援で内服継続可能な方もおられる。

## 脳卒中予防は認知症予防

ある有名な先生が、10年ほど前に「認知症は神様のくれた最後の贈り物です、死に対する恐怖がなく、老後を安らかに暮らせます、治したほうがよいか悩みますね」と言われたことがある。神経内科を受診するアルツハイマー病の患者さんは何も困っておらず、幸せそうに見えることがあ

る。そのような患者さんが入院すると、周辺症状(BPSD)で困ることが多々ある。

認知症になってもならなくても、疾病予防を行い入院しなくてすめばよいのではと思っている。外来で健康のためには何が必要ですかと聞かれたら、「禁煙・減塩・減量(適正体重維持)・節酒」ですと言って、「脳卒中予防10か条」の冊子を差し上げている。脳卒中予防は、実は認知症予防になりますよと言うと、患者さんの顔つきが一瞬変わる。

## 熊本地震の混乱の中で

この原稿締切は5月2日で、膨大なメールへ返信しながら5月1日の夕方から書き始め、締め切り日夜に一応形になった。資料が散逸し、十分な文献レビューをせずに思いつくまま書いたことについて大変申し訳なく思っている。

実は、発災後10日ほどは研究室が悲惨な状況(発災時に研究室にいたら大怪我あるいは致死的になっていたかもしれない)だった。1週間ほど前から悲惨ながらも上手く片付け、デスクワークはできるようになった。4月は六つの締切原稿があり、四つは脱稿済み、五つめは文献付けを残したのみだったが、締切を過ぎた時に「地震で大変でしょうから先生の原稿はなしで進めます」とメールが来た。慌ててあとは文献だけですと原稿を送ったら、編集部で文献を付けたものが返ってきた。六つめの4月末日の締切原稿は東京の後輩に丸投げしたところ、回り回って熊本の後輩が執筆することになり、集めていた資料を送った。後輩たちに感謝! 感謝! である。

4月1日が還暦だった。還暦後は1日1日がおまけだと思って過ごしていた。人生には三つの坂がある。上り坂、下り坂、そして“まさか”である。まさかの坂を歩くことになり大変ではあるが、周りの皆さんのお陰でどうにか1日1日を有意義に過ごしている。

MA

- \*1 Ott A et al : Lancet 351 (9119) : 1840-1843, 1998
- \*2 Peters R et al : BMC Geriatr 8 : 36, 2008
- \*3 Forette F et al : Lancet 352 (9137) : 1347-1351, 1998
- \*4 Forette F et al : Arch Intern Med 162(18) : 2046-2052, 2002
- \*5 Peters R et al : Lancet Neurol 7(8) : 683-689, 2008
- \*6 Rivera EJ et al : J Alzheimers Dis 8(3) : 247-268, 2005
- \*7 Kalantarian S et al : Ann Intern Med 158(5 Pt 1) : 338-346, 2013
- \*8 Ott A et al : Stroke 28(2) : 316-321, 1997
- \*9 Dublin S et al : J Am Geriatr Soc 59(8) : 1369-1375, 2011
- \*10 Cermakova P et al : J Intern Med 277(4) : 406-425, 2015
- \*11 Jacobs V et al : Heart Rhythm 11(12) : 2206-2213, 2014



# どこまでできる？ 超高齢者への抗凝固治療

あきしたまさひろ  
秋下雅弘

東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 加齢医学講座 教授



## 85歳以上の考え方とは？

一昔前であれば、超高齢者と聞いただけで抗凝固療法はやめときましょうという医師が多かっただろう。しかし、直接型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant: DOAC）の出現とそれに関連した高齢者の様々なエビデンスが状況を大きく変えつつあり、超高齢者でも抗凝固療法を行うケースはかなり増えている。明確な線引きはできないまでも、本稿で考え方を提示してみる。85歳以上を超高齢者と呼ぶことが多いが、90歳以上を超高齢者と定義する考え方もある。ここでは85歳以上で話を進める。

論点は他の対象と同様だが、抗凝固療法をするのかしないのか、そしてするとしたらワルファリンかDOACかに集約される。血栓症のリスク（抗凝固療法の“益”）も、薬物有害事象、特に出血のリスク（抗凝固療法の“害”）も高齢になるほど高くなるわけだが、超高齢者では相対的に“害”の重みが増すケースが多くなる。また、超高齢者では、新規に開始する場合と継続の是非を検討する場合とでは、抗凝固療法の適応に対する考え方もいくらか異なる。

## そもそも、超高齢者は非常に多様である！

適応や薬剤選択を判断するうえで重要な材料は、病態に加えて生活機能、生活環境、意思・嗜好だが、超高齢者ではこれらの個人差が大きいことが問題だ。加齢に伴い個体の多様性は増すため、超高齢者では臓器や心身の機能を見ても非常に幅広い分布を示す。この点は一般によく理解されているようで、案外されていないと感じる。なぜなら抗凝固療法の適応が、特に実施しない場合について年齢だけを根拠に決定されていることが多いからだ。年齢よりは余

命を根拠にするべきだろう。

2014年の簡易生命表によると、85歳の平均余命は男性6.2年、女性8.3年、90歳では男性4.3年、女性5.6年となっている。寝たきりの方から病気一つないという方まで含めたの平均値だが、ペースメーカーや人工弁など、長期的な予後を改善するべく行うものの、非常に高額である医療行為の適応を考える際には、よい目安となる。抗凝固療法の場合にも一つの指標にはなるが、高額医療機器と違って、抗凝固療法の場合はひとまず開始してみるという選択肢がある分、柔軟性がある。また、他の治療手技でも同様だが、可能な範囲で患者さんそれぞれの余命を推定することが抗凝固療法の適応判断にはより重要と考えられる。

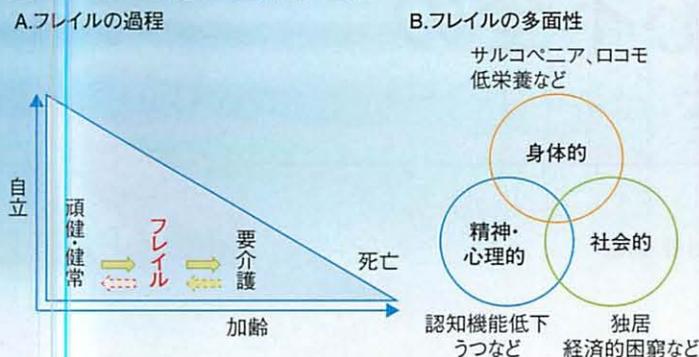
## フレイルから「適応」を判断

高齢者の多様な状態を評価し、余命の推定にも役立つ概念としてフレイル（frailty）が挙げられる。つまり、超高齢者への抗凝固療法の適応を判断するのに使える概念というわけだ。

フレイルとは、加齢に伴いストレスに対する脆弱性が亢進した状態で、筋力低下や骨関節障害、低栄養のような身体的問題、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題などの要素からなる要介護状態の前段階を指す概念だ(図)。もう少し分かりやすく抗凝固療法に関わる部分で言うと、身体機能の低下で転びやすい、認知機能の低下で薬の飲み忘れが増える、臓器の機能低下に伴い薬物動態が変化し、量の調節が難しくなることが挙げられる。

超高齢者、特に心房細動を有する患者では、フレイルないし要介護に該当する方は、正確なデータはないが、少なくとも半数は超えるようだ。また、心房細動にフレイルを

図 フレイルの概念：過程と多面性



伴うと死亡率が高くなる、つまり余命が短くなることは報告されている。だから、冒頭に述べたように超高齢者と聞いただけでそのような患者像をイメージして抗凝固療法をためらうことは、あながち年齢による差別とも言えないのだ。

### フレイルでなければ、前向きに

ただ、心房細動を有する超高齢者でも、フレイルに該当しない、元気でさらに長生きしそうな人はいるので、そのような方は健康長寿者として抗凝固療法の積極的適応があるだろう。また、フレイル自体が血栓症のハイリスク群でもあるので、フレイルの程度が軽い方、つまり筋力が落ちて歩行速度は遅くなっている（診察室への入退室でも推定可能）が転倒まではしない方、多少の物忘れはあっても家族の補助できちんと服薬できる方などは抗凝固療法の益が害を上回る可能性が十分あり、適応について前向きな検討が望まれる。特に、抗凝固療法施行中でこれまで出血性イベントなどの有害事象が起きていない場合は、基本的に継続するべきだろう。脳梗塞の既往のある二次予防の場合も同じように考えて差し支えないだろう。

一方、出血性イベントを起こした方、転倒を繰り返すあるいは服薬管理能力・体制に問題がある場合などは、超高齢者では抗凝固療法の害が益を上回る可能性が高く、積極的に中止か変更を検討するべきだろう。

### 実際注意したいこと

抗凝固療法を行う場合の薬剤選択として、高齢者の試験

データではDOACのほうがワルファリンより出血性イベントが少ないからといって、超高齢者には必ずDOACということにはならない。ワルファリンしか使えない場合として、超高齢者には頻繁に合併する高度腎機能障害があり、ダビガトランはクレアチンクリアランス（Ccr）30mL/min未満、他の3剤は15mL/min未満で使用禁忌である。それ以上の腎機能であればDOACを選択するとしても、ワルファリンにおけるPT-INRのような効果判定指標がないので、出血傾向に注意しながらの使用は避けられない。また、Cockcroft &

Gault式による推定Ccrにしても推算糸球体濾過量（eGFR）にしても、サルコペニアなど筋肉量の少ない場合には腎機能を過大評価する可能性があることに注意が必要である。

次は服薬管理の問題で、1日1回なら管理可能だが2回は無理というケースでは、ワルファリンか1日1回服用のDOACの選択になる。また、たまに飲み忘れるという場合は、効果のスパッと切れるDOACよりも持続時間の長いワルファリンのほうが望ましい場合もある。さらに介護老人保健施設のような包括払いの施設では、経済的な理由からワルファリンを選択する場合も多い。興味深いことに、介護老人保健施設に入ると食事や環境が安定するので、ワルファリンの用量も安定するケースがよくある。

最後に、国立長寿医療研究センター・荒井秀典らが開発した簡易フレイルスケール（表）を提示する。忙しい日常臨床の現場でフレイルを評価するのは簡単でないので、この質問票を用いて超高齢者における抗凝固療法の適応を検討していただければ幸いです。

MA

表 簡易フレイルスケール

- 6カ月間で2～3kgの体重減少がある？
- 以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思う？
- ウォーキング等の運動を週に1回以上している？
- 5分前のことが思い出せない？
- (ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする？

⇒3項目該当でフレイル

Yamada M, Arai H: Predictive Value of Frailty Scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults. J Am Med Dir Assoc 16: 1002. e7-11, 2015



# 心房細動と慢性心不全の相互関係

かとうまほと  
加藤真帆人

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野 助教



## 心不全患者の10人に約3人

北米で施行されているコホート調査である Framingham studyによれば、40歳男性の心不全患者の26%に心房細動のリスクを認めたと報告されている。日本の慢性心不全レジストリ研究であるJCARE-CARDにおいても約35%で、心不全患者に心房細動が併存しているとの報告がある<sup>\*1</sup>。また、筆者らの施設で行っている急性心不全のレジストリ「SAKURA AHFS Registry」では、血行動態が破綻して入院した急性心不全患者の33%に心房細動を認めている。このように心房細動は心不全患者10人のうち約3人と、心不全患者に高率に併存する疾患である。

## 血行動態はどうか？

心房細動が血行動態に影響を与える場合、その機序は大きく二つ考えられる。一つは新規に発症した心房細動によ

く見られる1) 頻脈による影響である。もう一つは左室機能が低下している症例に見られる2) 左房収縮の消失による影響である(図1)。

### 1) 「頻脈」による影響

#### 短期的な悪影響

一般的に、頻脈になると左室の拡張時間が短くなり、左室への血流の流入が制限されることとなる。これは特に拡張障害を持つ左室に顕著に現れる現象であり、例えば肥大型心筋症の患者に発作性心房細動が生じると、あっという間に血行動態が破綻し、心拍出量の低下が生じることはよく知られた現象である。半年以上にわたって心房細動が持続するとやがて頻脈は解消されてくるため、この影響は自然と解決されることが多い。しかし、頻脈を伴う発作性心房細動患者は、いつまでも頻脈を呈するため、心房細動になるといつも血行動態の破綻が生じることになる。

#### 長期的な悪影響も

心房細動による長期間にわたる頻脈が原因で左室の機能が著しく低下する現象は以前より報告されている。いわゆる頻脈誘発性心筋症(tachycardia-induced cardiomyopathy; TIC)である。心拍数100以上の頻脈が少なくとも数カ月以上持続することにより、心筋細胞において過剰なエネルギーを消費する。心筋細胞内のカルシウムハンドリング異常がこの疾患のメカニズムと考えられており、左室のリモデリングを誘導させる<sup>\*2</sup>。治療における臨床的な特徴は、脈拍数のコントロールを行えば左室機能が改善するという点である。

### 2) 「左房収縮の消失」が血行動態に与える影響

一方、収縮能が低下している左室は、一般に左室拡張末期圧が上昇しており、左室の中に血液を送り込むのに左房の収縮力が不可欠な状態となっていることがある。そういった状況下で心房細動が生じると、左房のいわゆる「atrial

図1 心房細動が血行動態に与える影響

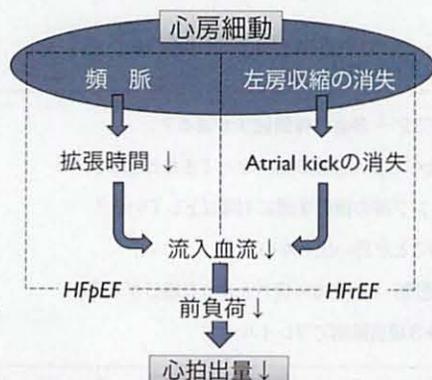
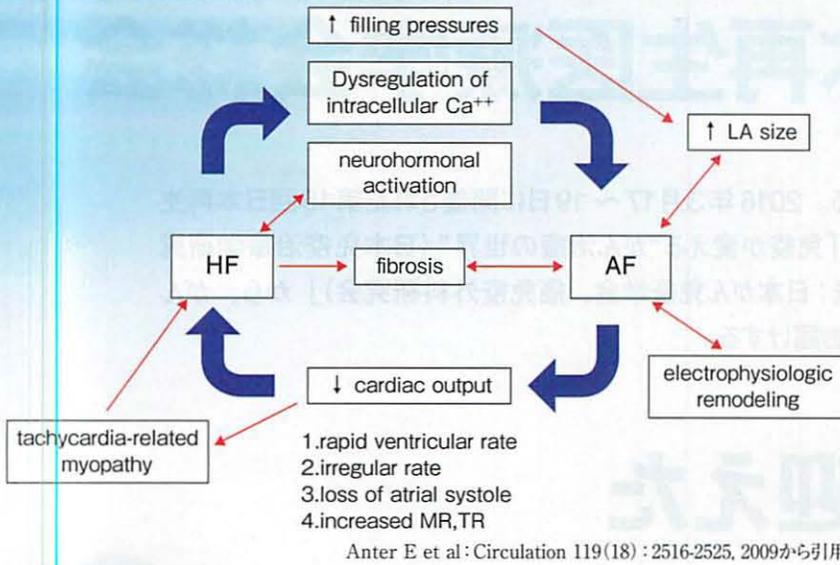


図2 心房細動と心不全—悪の病態生理学サイクル



kick」が消失、左室への前負荷が減少し、やはり心拍出量が低下してしまう。重症左心不全患者の多くは左房が拡大しているが、これは左室拡張末期圧が長期間にわたって高かったことを反映している。患者が心房細動にrhythm changeしたとたん、血行動態が破綻して入院してくることはしばしば認められる現象である。

## 双子の慢性と病態悪化スパイラル

慢性心房細動および慢性心不全の間の病態生理学的な相互作用は完全には明らかにされていないが、先に記述した通り、慢性心房細動は慢性心不全の進行を促進することが知られている。また、慢性心不全患者においては左室拡張末期圧が高値であり、常に左房に負荷がかかっているため、左房筋のリモデリングが進行している。さらに、神経体液性因子の亢進や心筋細胞内のカルシウムハンドリング異常などが重なり、心房細動が発症しやすい環境となっている。このように、慢性心不全と慢性心房細動は相互に影響しながら病態を悪化させていると考えられている (図2)\*3。

## PVI時代になって、もう一度「除細動」vs「脈拍制御」

では慢性心不全患者に合併した心房細動をどうしたらよ

いのか? 誰もが疑問に思うClinical Questionである。心房細動を合併した、左室収縮能が低下した慢性心不全患者(LVEF<35%)に対して、リズムコントロール群とレートコントロール群について死亡率を比較した臨床試験が2008年に実施されている\*4。この試験がデザインされた際は、左室収縮能が低下した患者については、心房の収縮による左室への血流の補てん効果が残存するリズムコントロール群のほうが、それを失ってしまったレートコントロール群に優ると予想されたが、その結果は両群間での死亡率に違いがなかったと報告された。その理由として、リズムコントロールを行うために投与された抗不整脈薬(その多

くはアミオダロンであるが)による陰性の変力作用が、血行動態に対して悪影響を及ぼした可能性があると考えられている。

それでは、PVI(肺静脈隔離術)によりリズムコントロールを行った場合、この結果は変わってくるのだろうか? 2013年には、PVIによるリズムコントロール群では、レートコントロール群よりも運動耐用能の改善が得られたと報告されている\*5、6。現在、PVIによる死亡率の改善を検証する臨床試験が進行中である。今後はPVIによる死亡率改善へ期待がかかっているが、大きな問題点はその再発であろう。



心房細動が血行動態に与える影響は、心機能が低下しているほど顕著に現れる。PVIによるリズムコントロールが、その再発も含めたハードエンドポイントにおいてレートコントロールよりも優れた成績を出すかどうか、今後の治療方針を決定するうえでの重要なエビデンスとなる。

MM

\*1 Hamaguchi S et al: Circ J 73(11): 2084-2090, 2009  
\*2 Wilson J et al: Circulation 75(4): 857-867, 1987  
\*3 Anter E et al: Circulation 119(18): 2516-2525, 2009  
\*4 Roy D et al: N Engl J Med 358(25): 2667-2677, 2008  
\*5 Jones DG et al: J Am Coll Cardiol 61(18): 1894-1903, 2013  
\*6 Al Halabi S et al: JACC Clin Electrophysiol 1(3): 200-209, 2015