

招請講演

1. 高齢～超高齢心房細動患者の治療

済生会熊本病院循環器内科

奥村 謙

Key words : 心房細動, 高齢者, 抗凝固薬, カテーテルアブレーション, 左心耳閉鎖術

はじめに

心房細動 (atrial fibrillation : AF) 有病率は年齢と共に増加し, 高齢者のcommon diseaseと言える. 血栓塞栓症のリスクは高齢になるほど高くなるため, 超高齢社会の我が国では適切な管理治療が求められる.

1. 経口抗凝固薬 (oral anticoagulants : OAC) の適応

我が国のガイドライン(2020年改訂版)では, CHADS₂スコア1点以上の非弁膜症性AF (non-valvular atrial fibrillation : NVAF) はOACの適応となる¹⁾. 直接経口抗凝固薬 (direct oral anti-coagulant : DOAC) が推奨され, ワルファリンは考慮可である. 我が国のJ-RISK AF (NVAF 合計 12,289 例) の解析結果では, 従来のリスク因子に加え, 持続性AF (リスク比は発作性AFの1.6倍), 低体重 (BMI (body mass index) < 18.5, 非低体重の1.6倍), そして年齢が75～84歳 (75歳未満の1.7倍) 及び85歳以上 (2.4倍) が独立した脳梗塞発症予知因子であった²⁾. 超高齢者ほど脳梗塞発症のリスクが高くOACが必要となる.

2. 超高齢AF患者で留意すべき事項

1) 出血リスク

図1は欧州 (PREFERレジストリー) と我が国 (J-RHYTHMレジストリー) のOAC非施行例における塞栓症 (青) 及び大出血 (橙) の年齢別発現頻度である³⁾. OAC非施行でも高齢になるほど出血リスクが増加するため, OACの適応, 薬剤及び用量決定はより慎重でなければならない.

2) ポリファーマシー

高齢者では高血圧, 糖尿病, 慢性腎臓病, 整形外科疾患等の併発症が多く見られ, 薬剤数も増加する. ポリファーマシーとなりやすく, OAC服薬例では大出血, 全死亡のリスクが増加する. 我が国の75歳以上のNVAF例が登録されたANAFIEレジストリー (全 32,726 例, 平均 81.5 歳) 登録時のデータでは, 1人当たり平均 6.6 ± 3.2 剤が処方されていた⁴⁾.

3) フレイルティ及び転倒既往

フレイルは生存率を低下させるが, AF例でもフレイルありと評価された高齢者の死亡率は高くなる. またAF例は非AF例に比して転倒のリスクが高く, 転倒既往を有するAF例は既往のない例に比して死亡率が有意に高かった (HR (hazard ratio) = 1.44)⁵⁾. 転倒は頭蓋内出血の大きなリスクであり, 注意を要する.

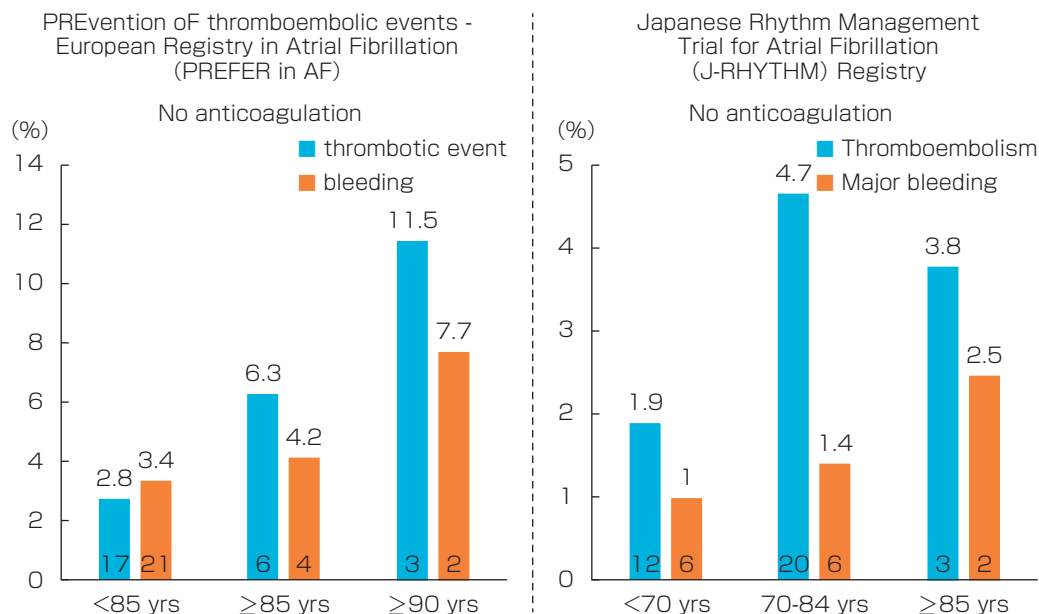


図 1. PREFERレジストリー (左) とJ-RHYTHMレジストリー (右) に登録された抗凝固療法非施行例における塞栓症 (青) 及び大出血 (橙) の年齢別発現頻度 (文献 4 より引用)

3. 日本人超高齢AF患者に対するOACの知見

1) OACの現状 (ANAFIEレジストリー)⁴⁾

高齢～超高齢 (平均 81.5 歳) であるにもかかわらず 92% の患者にOACが投与され、66% はDOACであった。このDOAC投与例の 23% に対し、減量基準を満たさないにもかかわらず減量用量 (underdose) またはオフラベル低用量が投与されていた (不適切減量)。DOACの不適切減量はイベント発現を増加させるため、安易な減量は避けるべきであろう。

2) オンラベル用量アピキサバンの効果 (J-ELD AFレジストリー)⁶⁾

添付文書通りのアピキサバンが投与された 75 歳以上のNVAFAF例 3,031 例の 42% (平均 79 歳) に通常用量が、58% (平均 84 歳) に減量用量が投与されていた。1 年間のアウトカムは、脳卒中・塞栓症発現率は全体で 1.6% と低く、通常群と減量群に差はなかった (図 2A)。大出血発現率は通常群では 1.42% と低値であったが、減量群では 2.25% で、有意ではないものの高い傾向が認

められた (図 2B)。大出血予知因子は、①大出血既往、②腎機能低下 (eGFR (estimated glomerular filtration rate) < 45)、③抗血小板薬併用であった。アピキサバンは日本人高齢NVAFAF例に対して有効かつ安全であることが示されたが、高齢になるほど①～③の出血予知因子を念頭においておく必要がある。

3) 高出血リスク例に対する低用量エドキサバン (ELDERCARE-AF試験)⁷⁾

本試験は、80 歳以上で高度腎機能低下 (クレアチニンクリアランスが 15～30 ml/min)、重要臓器からの出血既往、低体重 (45 kg 以下)、NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) や抗血小板薬併用のいずれかの出血リスクのために通常のOACが困難なNVAFAF例 (平均 86.6 歳) を対象とした、エドキサバン 15 mg とプラセボの無作為化二重盲検比較試験である。エドキサバン 15 mg 群で脳卒中・塞栓症発現率が有意に抑制され (HR = 0.34) (図 3A)、大出血は有意でないものの増加した (HR = 1.87) (図 3B)。とくに消化管出血が増加したが (HR = 2.85)、頭蓋内出血、致死性的出

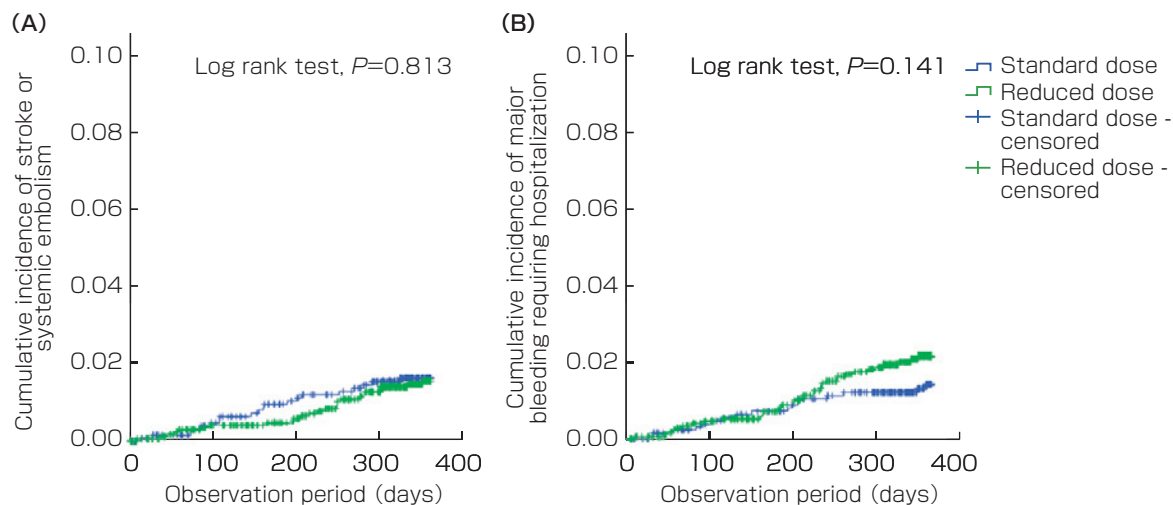


図2. J-ELD AFレジストリーの1年間のアウトカム（文献6より引用）

(A) 脳卒中・全身性塞栓症, (B) 入院を要する出血

血, 総死亡の増加は認められなかった. この結果を受け, 2021年8月にエドキサバン15mgは高齢で出血リスク因子を有するNVAFに対し保険適用となった. ただし, その適用は厳格であるべきで, 通常OACが困難で, 出血リスクを有する超高齢AF例に対して考慮すべきであろう.

4. カテーテルアブレーション

超高齢者に対するアブレーションの効果を前向きに検討した報告は見当たらない. ANAFIEレジストリーの登録患者の9.2%がアブレーションの既往を有したが, その多く(73%)は発作性AFであった⁸⁾. 我が国のガイドライン(2018年改訂版)は, 「アブレーションの効果の高い発作性AF例においては, 日常生活動作の保たれている高齢者(おおむね75歳以上)での治療適応を若年者と同様に考えることは, 妥当な判断と考える. しかし一方で, 高齢者の持続性および長期持続性AFへのカテーテルアブレーションの適応の妥当性は, 若年者よりも低いと判断する」と記載している⁹⁾. 高齢者に対するアブレーションの有効性に関しては, 長期(アブレーション後5年)のAF再発率は71歳以上が70歳以下に

比して有意に高かったことが米国から報告されている¹⁰⁾. 安全性に関しては, 我が国のJROAD-DPCデータベース(2012年~2018年の135,299例)の解析により, 高齢になるほど合併症(心タンポナーデ, 脳梗塞/塞栓症, 穿刺部血腫, ほか)の頻度が増加した¹¹⁾. 多変量解析では60歳未満に比して80~84歳ではオッズ比で1.90倍に, 85歳以上では2.86倍に増加し, 80歳以上の超高齢者では4.4%に合併症の発現を認めた. アブレーションの適応を考慮する上で参考になると思われる.

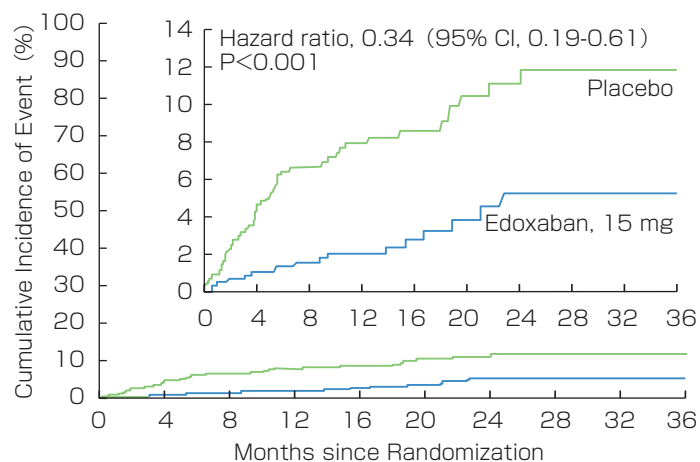
5. 左心耳閉鎖デバイス

出血リスクや塞栓症発症等によりOACが限界と考えられるNVAF例に対する塞栓症予防法として左心耳閉鎖デバイス(WATCHMANTM)が2019年に我が国でも保険適用となった.

1) WATCHMANの手技成功率と合併症

全身麻酔下にて大腿静脈より心房中隔穿刺後に左房内に到達し, 経食道心エコーガイド下で左心耳内に留置する. 手技成功率は, 米国NCDRレジストリー(2016年~2018年)では38,158例中の93%で手技が実施され, そのうちの98.3%

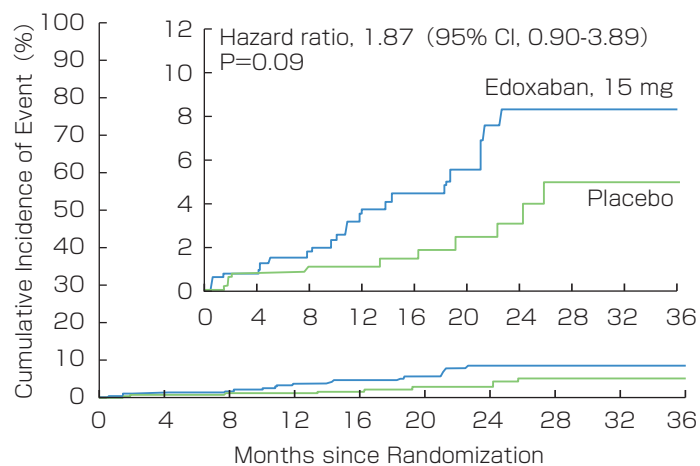
A Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Edoxaban, 15 mg	492	451	394	323	238	163	116	71	30	7
Placebo	492	439	388	314	237	170	120	74	32	6

B Major Bleeding (ISTH criteria)



No. at Risk

Edoxaban, 15 mg	492	452	391	314	231	158	107	64	28	7
Placebo	490	451	398	322	243	173	122	74	33	7

図 3. ELDERCARE-AF試験のアウトカム（文献7より引用）

A：脳卒中・全身性塞栓症，B：大出血

CI：confidence interval，ISTH：International Society on Thrombosis and Haemostasis

でデバイス留置に成功した¹²⁾。重大合併症発生頻度は2.16%であった。

2) OACに対するWATCHMANのエビデンス

ワルファリンと比較したデータをメタ解析すると、5年間の脳梗塞・全身性塞栓症発現率は

WATCHMAN群で高い傾向にあったが（HR=1.7, P=0.08），出血性脳卒中，全死亡はWATCHMAN群で有意に少なく（それぞれHR=0.2, P=0.0022；HR=0.73, P=0.04），ワルファリンの出血リスクが反映された結果と考えられる¹³⁾。最近，

WATCHMANとDOAC（多くはアピキサバン）を無作為化比較検討した結果が報告された（PRAGUE-17 試験）¹⁴⁾。20 カ月（中央値）の経過で複合エンドポイント（脳卒中，全身性塞栓症，心血管死，大出血，手技合併症等）に2群間で差はなく，非劣性が証明された。

3) 術後の抗血栓療法

WATCHMANの添付文書では，術後45日まではワルファリンとアスピリンの併用，経食道心エコーで左心耳閉鎖が確認されればワルファリン中止，抗血小板薬2剤併用療法（dual antiplatelet therapy：DAPT）とし，6カ月以降はアスピリン単独が推奨されている。ただしこの抗血栓療法の長期の有効性，安全性は確立されていない。デバイス上の血栓形成（デバイス関連血栓症）が3～4%に認められ，予防法，検出法を含め今後の検討を要する。

4) 超高齢AF例への適用

高齢～超高齢AF例にも適用可能と思われるが，高齢になるほど併発症が多くなり，また低体重症例も多く，手技に伴う合併症の増加が懸念される。さらに長期の抗血小板薬療法による出血性合併症やデバイス血栓も少なからず認められ，塞栓症予防におけるDOACとの選択において，個々の例で慎重に検討すべきであろう。

おわりに

AFに対する治療は，DOAC，カテーテルアブレーション，左心耳閉鎖術等の普及により，大きく進歩している。これらをさまざまなリスクを有する高齢～超高齢AF患者に適用する際は，基本的にはエビデンスに基づいて，同時に共有意思決定プロセス（shared decision making）に則って進めるべきであろう。

文 献

- 1) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会編：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf.
- 2) Okumura K, et al: Risk factors associated with ischemic stroke in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Netw Open 3: e202881, 2020 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2881.
- 3) Kato ET, et al: Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. Ageing Res Rev 49: 115–124, 2019.
- 4) Koretsune Y, et al: Baseline demographics and clinical characteristics in the All Nippon AF in the Elderly (ANAFIE) registry. Circ J 83: 1538–1545, 2019.
- 5) O'Neal WT, et al: Effect of falls on frequency of atrial fibrillation and mortality risk (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). Am J Cardiol 116: 1213–1218, 2015.
- 6) Okumura K, et al: A multicenter prospective cohort study to investigate the effectiveness and safety of apixaban in Japanese elderly atrial fibrillation patients (J-ELD AF registry). Clin Cardiol 43: 251–259, 2020.
- 7) Okumura K, et al: Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 383: 1735–1745, 2020.
- 8) Okumura K, et al: Characteristics and anticoagulant treatment status of elderly non-valvular atrial fibrillation patients with a history of catheter ablation in Japan: subanalysis of the ANAFIE registry. J Cardiol 76: 446–452, 2020.
- 9) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会編：不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf.
- 10) Bunch TJ, et al: The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 27: 141–146, 2016.
- 11) Yokoyama Y, et al: Complications associated with catheter ablation in patients with atrial fibrillation: a report from the JROAD-DPC study. J Am Heart Assoc 10: e019701, 2021 doi: 10.1161/JAHA.120.019701.
- 12) Freeman JV, et al: The NCDR left atrial appendage occlusion registry. J Am Coll Cardiol 75: 1503–1518, 2020.
- 13) Reddy VY, et al: 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. J Am Coll Cardiol 70: 2964–2975, 2017.
- 14) Osmancik P, et al: Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 75: 3122–3135, 2020.