



One-Year Clinical Outcomes of Anticoagulation Therapy Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation: The Hyogo AF Network (HAF-NET) Registry

Hyogo, Kiyohiro

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2019-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7618号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007618>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

One-Year Clinical Outcomes of Anticoagulation Therapy Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation: The Hyogo AF Network (HAF-NET) Registry

兵庫心房細動ネットワーク（HAF-NET）レジストリーに登録された
日本人心房細動患者における登録終了 1 年後の臨床転帰

[背景]

わが国における心房細動患者数は人口の高齢化に伴い急速に増加の一途をたどっている。心房細動は心原性脳塞栓症の主要な原因疾患であるが、近年心不全及び認知症発症との関連も報告されている。2011 年からわが国でも直接経口抗凝固薬（DOAC）が使用可能となり、その有効性と安全性は無作為化試験によって証明されている。その一方で、心臓死に対する効果は限定的であると報告されている。カテーテルアブレーション治療による強力な洞調律維持は、心房細動患者の心不全発症ならびに生命予後を改善する事が示され、本治療は盛んに行われるようになった。しかしながら、DOAC ならびにカテーテルアブレーション時代の心房細動治療に関するリアルワールドデータは少なく、臨床試験で示された有効性ならびに安全性が実臨床の場においても担保されているかは不明である。また、心房細動に対する治療が主に循環器内科医を中心に行われているのに対し、脳卒中発症時は脳外科医ないし神経内科医へ搬送されることが多いため、その情報がプライマリー治療医へ伝わらないことが少なくない。そのため正確な予後評価が困難となっている。

今回我々は、兵庫県下の心房細動患者における薬物療法および非薬物療法による脳卒中、全身性塞栓症、認知症および生命予後に關する情報を共有するネットワーク “兵庫心房細動ネットワーク（HAF-NET）レジストリー”を構築し、治療背景による臨床転帰の違いを明らかにするべく本研究を立案した。

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学 不整脈先端治療学部門
(指導教員: 平田 健一教授)
兵庫 聖大

[方法]

兵庫心房細動ネットワーク（HAF-NET）レジストリーは多施設共同、前向きの観察研究で、2015 年 4 月から 2016 年 8 月にかけて、兵庫県下の 22 医療機関（循環器中核病院 8 施設、中小規模病院 2 施設、クリニック 12 施設）が参加し、12 誘導心電図ないしはホルター心電図で心房細動と診断された 20 歳以上の患者を全例登録した。プライマリー治療医とセカンドリー治療医間での情報共有のため、抗凝固療法のレジメン、かかりつけ医の連絡先が記載された参加登

録カードを患者に携帯させた。プライマリー治療医はベースラインの患者情報、イベント発症に関する情報等をウェブサイトから登録した。

プライマリーエンドポイントは、一過性脳虚血発作 (TIA) を含む症候性脳梗塞、全身性塞栓症、入院加療を要する重篤な出血性合併症（頭蓋内出血を含む）の複合エンドポイントとした。セカンドリーエンドポイントは、認知症の新規発症、入院を要する心臓疾患、全死亡の複合エンドポイントとした。なお、一過性脳虚血発作は、「単一の脳血管灌流領域における局所神経症状を呈する短時間の発作で、24時間未満に後遺症を残さず回復するもの」と定義した。認知症の診断には Mini-Mental State Examination (MMSE)、長谷川式簡易知能評価スケールを用いて診断した。重篤な出血性合併症は、国際血栓止血学会議の大出血基準に該当する事象と定義した。（①2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、②2 単位(全血 400mL に相当する量)以上の輸血（濃厚赤血球または全血）が必要な出血、③重要な臓器における出血；頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢内出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血、④死因となった出血）

〔結果〕

2113 名（循環器中核病院 1343 名、中小規模病院 66 名、クリニック 704 名）の心房細動患者が登録された。2070 名 (98%) が登録後 1 年間の追跡が可能で、平均フォローアップ期間は 355 ± 43 日であった。1459 人 (69%) が男性であり、平均年齢 70.1 ± 10.8 歳、751 人 (36%) が 75 歳以上の高齢者であった。1066 名 (50%) が発作性心房細動患者であった。平均 CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASc スコアは各々 1.5 ± 1.1 、 2.6 ± 1.6 であり、CHADS₂ スコア 1 点と CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点が最も頻度が高かった。基礎疾患の内訳は高血圧症が 57% で最多であり、心不全 21.3%、虚血性心疾患 7.2%、弁膜症 13.1%、脳卒中/TIA 9.3%、認知症 2.7% であった。

614 人 (29%) の患者に心房細動に対するカテーテルアブレーション治療歴を認めた。カテーテルアブレーション治療歴のある患者は他の患者に比べて、より

若年で基礎心疾患が少なく、CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASc スコア、HAS-BLED スコアはいずれも低かったが、脳梗塞の既往歴はカテーテルアブレーション治療歴のある患者群に多く認めた（年齢: 65.7 ± 10.3 vs. 71.8 ± 10.6 歳, $P < 0.001$; CHADS₂ スコア: 1.23 ± 1.12 vs. 1.59 ± 1.11 , $P < 0.001$; CHA₂DS₂-VASc スコア: 2.23 ± 1.68 vs. 2.73 ± 1.50 , $P < 0.001$; HAS-BLED スコア 1.08 ± 0.97 vs. 1.40 ± 0.97 , $P < 0.001$; 脳梗塞既往: 11.4% vs. 8.4%, $P = 0.007$ ）。

1842 人 (87%) の患者に抗凝固療法が施行されており、そのうち 1141 人の患者に DOAC が処方されていた。不適切な減量は DOAC 使用患者の 15% に認めた。DOAC に比べてワルファリンは、より高齢で低体重、血清クレアチニン値が高い患者に処方されていた（年齢: 73.1 ± 9.9 vs. 68.9 ± 10.5 歳, $P < 0.001$; 体重: 62.5 ± 12.6 vs. 65.0 ± 12.7 , $P < 0.001$; 血清クレアチニン値: 1.07 ± 0.75 vs. 0.88 ± 0.36 , $P < 0.001$ ）。

1 年の追跡期間中に、プライマリーエンドポイントは 30 例 (1.4%) 認めた。虚血性脳卒中/全身性塞栓症、重篤な出血性合併症は各々 13 例 (0.6%)、17 例 (0.8%) に認めた。また、セカンドリーエンドポイントは 97 例 (4.6%) に認めた。新規の認知症発症、心臓疾患による入院、全死亡は各々 8 例 (0.4%)、60 例 (2.8%)、29 例 (1.4%) に認めた。多変量コックス比例ハザード回帰分析より、持続性心房細動の病型と虚血性脳卒中/全身性塞栓症発症に関連を認めた（持続性心房細動: HR: 9.54; 95%CI, 1.23 to 73.97; $P = 0.03$ ）。また、体重と HAS-BLED スコアが重篤な出血性合併症発症と関連を認めた（体重: HR: 0.94, 95% CI: 0.90 – 0.99, $P = 0.03$; HAS-BLED score: HR: 1.82, 95% CI: 1.12 – 2.96, $P = 0.02$ ）。年齢と糖尿病は認知症発症と関連を認めた（年齢: HR: 1.12, 95% CI: 1.01 – 1.24, $P = 0.03$; 糖尿病: HR: 3.51, 95% CI: 1.17 – 10.54, $P = 0.03$ ）。カテーテルアブレーション治療歴、血清クレアチニン値、心不全の既往は心臓疾患による入院と関連を認めた（カテーテルアブレーション治療歴: HR: 0.44; 95%CI, 0.20 – 0.99; $P = 0.04$; 血清クレアチニン値: HR: 1.25, 95% CI: 1.02 – 1.53, $P = 0.03$; 心不全の既往: HR: 2.12; 95%CI, 1.12-4.00; $P = 0.02$ ）。年齢と左室駆出率低下は全死亡と関連を認めた（年齢: HR: 1.21, 95% CI: 1.12 – 1.32, $P < 0.01$; 左室駆出率低下: HR: 5.71, 95% CI: 1.68 – 19.42, $P < 0.01$ ）。

[考察]

HAF-NET レジストリーは、①適正な DOAC の処方率が非常に高く、②カテーテルアブレーション治療施行例が多く、③1 年後の臨床転帰は極めて良好であった。

わが国における心房細動患者の抗凝固療法に関するリアルワールドデータとして、FUSHIMI AF レジストリーと SAKURA AF レジストリーが先行して施行されている。上記 2 つのレジストリーと比べ、HAF-NET レジストリーにはより若年で CHADS₂ スコアの低い患者が登録されている。FUSHIMI AF レジストリーでは平均年齢が高く、また抗凝固療法施行率が 53% と低い。このことは、クリニックで登録されている患者の割合が多いことに起因すると考えられる。HAF-NET レジストリーは他の 2 つのレジストリーに比べて、DOAC を処方されている患者の割合が多く (53% vs. 46% vs. 2% in the HAF-NET, SAKURA, and FUSHIMI レジストリー)、また DOAC の不適切な減量処方となっている患者の割合も、FUSHIMI, SAKURA AF レジストリーでは 20~30% に認めたが、HAF-NET レジストリーでは 10~15% と少なかった。本邦において DOAC 導入約 8 年が経過し、DOAC の適正用量処方の重要性が次第に認識され始めているといえる。

本研究では、カテーテルアブレーション治療は、①若年で CHADS₂ スコアが低い症例、ないし②脳梗塞既往歴のある患者を中心に行われていることが明らかとなった。若年で CHADS₂ スコアが低いことは、心房細動の病期が早く、重症度が低いことを意味しており、より早期の段階でカテーテルアブレーション治療が行われている傾向にあると考えられる。最近の研究報告では、カテーテルアブレーション治療による心不全入院抑制ならびに生命予後改善効果が示され、本年 3 月にガイドラインで心不全合併の心房細動症例に対するカテーテルアブレーション治療はクラス IIa と改訂された。生活の質のみならず生命予後を改善するためには、心不全や脳梗塞既往のある患者により積極的にカテーテルアブレーション治療をおこなっていく必要があると考える。その一方で、心不全入院歴を有する持続性心房細動患者、特に慢性腎臓病、糖尿病といった併存疾患を有する低体重の高齢患者における適切な治療戦略の決定には、未だ解決すべき問

題が残っている。

HAF-NET レジストリー登録患者の新規認知症発症率は 0.4% であった。心房細動に罹患していない患者の年間認知症発症率は 0.6% と報告されており、我々の発症率と同等であった。これは、DOAC による抗凝固療法及びカテーテルアブレーション治療を駆使した積極的な心房細動治療が認知症発症を予防している可能性を示唆している。高齢化の進む社会のなかで認知症予防は重要な課題であり、本課題を解決するためにさらなる研究を行っていく必要がある。

[結語]

本研究では、DOAC とカテーテルアブレーション治療を駆使した積極的な心房細動治療は、心房細動患者における虚血性脳卒中や全身性塞栓症、重篤な出血ならびに心臓疾患による入院を強力に回避できる可能性を示した。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2916 号	氏名	兵庫 聖大
論文題目 Title of Dissertation	One-year Clinical Outcomes of Anticoagulation Therapy Among Japanese Patients with Atrial Fibrillation: The Hyogo AF Network (HAF-NET) Registry		
兵庫心房細動ネットワーク(HAF-NET) レジストリーに登録された日本人の心房細動患者における登録終了1年後の臨床転帰			
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	河野 誠司	
	副査 Vice-examiner	高川 建次	
	副査 Vice-examiner	矢野 靖子	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【背景と目的】心房細動は心原性脳塞栓症の主要な原因疾患であるが、近年心不全及び認知症発症との関連も報告されている。今回本研究者らは、兵庫県下の心房細動患者における薬物療法および非薬物療法による脳卒中、全身性塞栓症、認知症および生命予後に関する情報を共有するネットワーク“兵庫心房細動ネットワーク (HAF-NET) レジストリー”を構築し、治療背景による臨床転帰の違いを明らかにするべく本研究を立案した。

【方法】兵庫心房細動ネットワーク (HAF-NET) レジストリーは多施設共同、前向きの観察研究で、2015年4月から2016年8月にかけて、兵庫県下の22医療機関が参加し、12誘導心電図ないしはホルター心電図で心房細動と診断された20歳以上の患者を全例登録した。プライマリーエンドポイントは、一過性脳虚血発作 (TIA) を含む症候性脳梗塞、全身性塞栓症、入院加療を要する重篤な出血性合併症（頭蓋内出血を含む）の複合エンドポイントとした。セカンドリーエンドポイントは、認知症の新規発症、入院を要する心臓疾患、全死亡の複合エンドポイントとした。認知症の診断には Mini-Mental State Examination、長谷川式簡易知能評価スケールを用いて診断した。重篤な出血性合併症は、国際血栓止血学会議の大出血基準に該当する事象と定義した。

【結果】2113名の心房細動患者が登録された。2070名(98%)が登録後1年間の追跡が可能で、平均フォローアップ期間は355±43日であった。1459人(69%)が男性であり、平均年齢70.1±10.8歳、751人(36%)が75歳以上の高齢者であった。1066名(50%)が発作性心房細動患者であった。1年の追跡期間中に、プライマリーエンドポイントは30例(1.4%)認めた。虚血性脳卒中/全身性塞栓症、重篤な出血性合併症は各々0.6%、0.8%に認めた。また、セカンドリーエンドポイントは97例(4.6%)に認めた。新規の認知症発症、心臓疾患による入院、全死亡は各々0.4%、2.8%、1.4%に認めた。多変量コックス比例ハザード回帰分析より、持続性心房細動の病型と虚血性脳卒中/全身性塞栓症発症に関連を認めた。また、体重とHASBLEDスコアが重篤な出血性合併症発症と関連を認めた。年齢と糖尿病は認知症発症と関連を認めた。カテーテルアブレーション治療歴、血清クレアチニン値、心不全の既往は心臓疾患による入院と関連を認めた。

【考察】HAF-NET レジストリーは、①適正な DOAC の処方率が非常に高く、②カテーテルアブレーション治療施行例が多く、③1年後の臨床転帰は極めて良好であった。本研究では、カテーテルアブレーション治療は、①若年で CHADS2 スコアが低い症例、ないし②脳梗塞既往歴のある患者を中心に行われていることが明らかとなった。若年で CHADS2 スコアが低いことは、心房細動の病期が早く、重症度が低いことを意味しており、より早期の段階でカテーテルアブレーション治療が行われている傾向にあると考えられる。生活の質のみならず生命予後を改善するためには、心不全や脳梗塞既往のある患者により積極的にカテーテルアブレーション治療をおこなっていく必要があると考える。その一方で、心不全入院歴を有する持続性心房細動患者、特に慢性腎臓病、糖尿病といった併存疾患を有する低体重の高齢患者における適切な治療戦略の決定には、未だ解決すべき問題が残っている。HAF-NET レジストリー登録患者の新規認知症発症率は 0.4%であった。

心房細動に罹患していない患者の年間認知症発症率は 0.6%と報告されており、本研究の発症率と同等であった。これは、DOAC による抗凝固療法及びカテーテルアブレーション治療を駆使した積極的な心房細動治療が認知症発症を予防している可能性を示唆している。

[結語] 本研究は、DOAC とカテーテルアブレーション治療を駆使した積極的な心房細動治療が、心房細動患者における虚血性脳卒中や全身性塞栓症、重篤な出血ならびに心臓疾患による入院を回避できる可能性を示した価値ある研究である。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を売る資格があると認める。