2017年1月5日抄読会：みぐのすけ

New perspectives on atrial fibrillation and stroke

Nazem Akoum

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is directly implicated in embolic stroke and suspected in a large proportion of cryptogenic stroke. The current stroke-prevention strategy in embolic and cryptogenic stroke starts with arrhythmia detection, followed by risk stratification and treatment for those deemed to be at increased risk. This approach is practical and widespread; however, more recent findings have questioned its validity. Arrhythmia detection is dependent on the length and fidelity of monitoring. Long-term monitoring using implanted recorders improves arrhythmia detection in patients with cryptogenic stroke. A large proportion of patients with cryptogenic stroke, however, were shown not to have any AF. Moreover, in patients with permanent pacemakers who also experienced thromboembolic events, AF did not always precede thromboembolisation. These results raise cause and effect questions about the role of AF, the arrhythmia, in thrombus formation and embolisation. Moreover, risk estimation scores; such as Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes and previous Stroke or Transient Ischaemic Attack, Vascular disease and female sex category (CHA_2DS_2-VASc), have a suboptimal predictive accuracy and the mechanism relating their individual components to thrombogenesis is unknown. Given these limitations, a more comprehensive and mechanistic evaluation of atrial disease is needed to better identify patients at risk for stroke and AF. Atrial fibrosis, quantified using late gadolinium enhancement cardiac MRI, is associated with reduced atrial function, stroke and the presence of left atrial thrombus in patients with AF. Biomarkers such as B-type natriuretic peptide, cardiac troponin have also been linked to increased thromboembolic risk and AF.

Correspondence to
Dr Nazem Akoum, University of Washington, 1959 NE Pacific Street, Seattle, WA 98115, USA; nakoum@cardiology.washington.edu

Received 14 March 2016
Revised 28 June 2016
Accepted 21 July 2016
Published Online First 24 August 2016

【背景】

心房細動患者は、心房細動に伴って血栓が生じると考えられていた。心原性脳塞栓症患者で、長時間モニタリングすることで、心房細動の検出率が向上することが 2014 年に報告された。

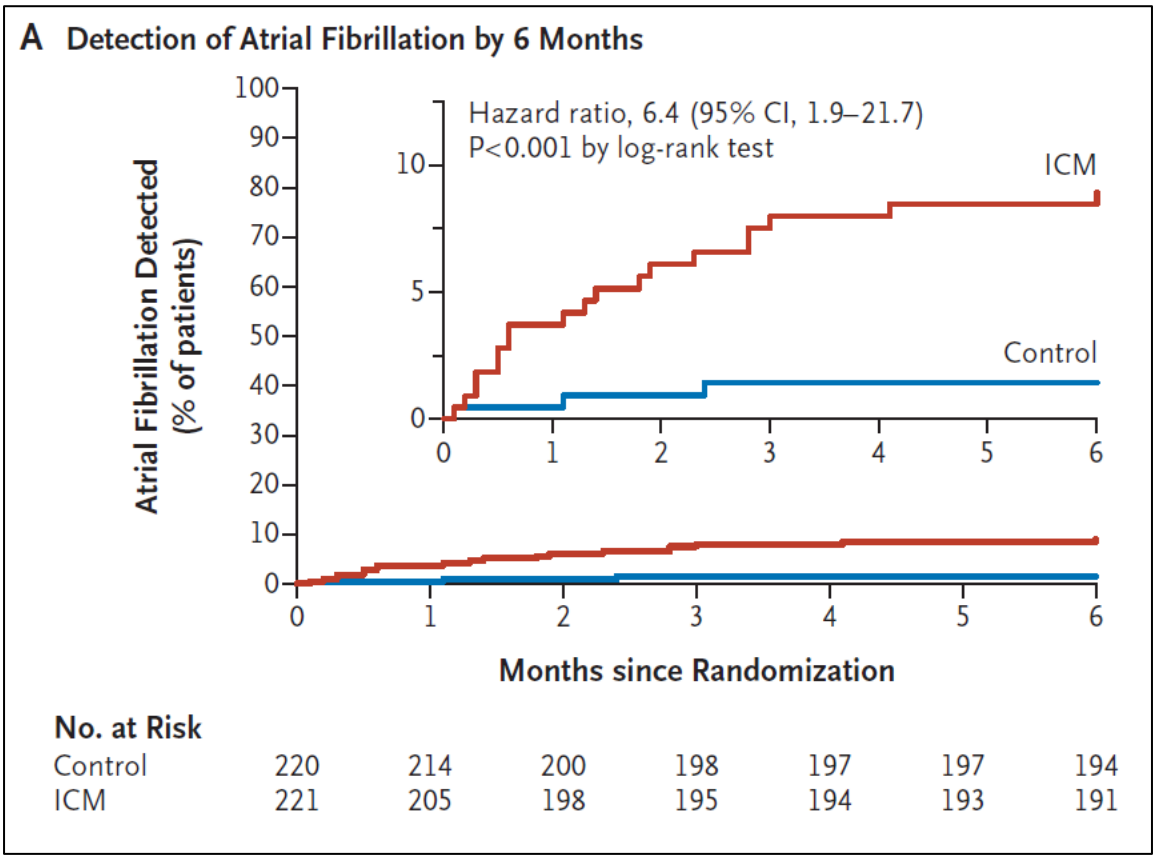
① Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation (Sanna T, et al. N Engl J Med 2014)

P: 原因不明の脳梗塞 or TIA (40 歳以上, 24 時間モニターで心房細動未検出), (n=441)

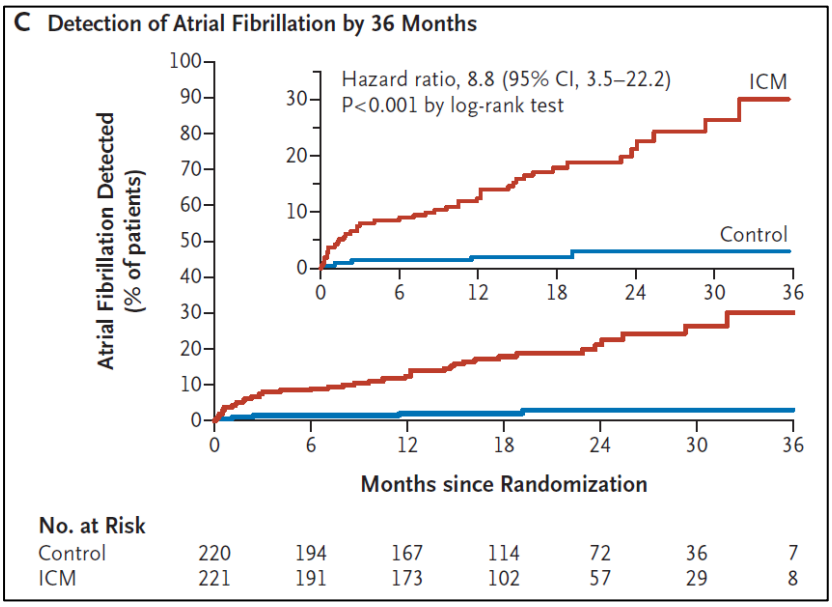
I: 記録装置植え込み (insertable cardiac monitors; ICM)

C: 通常のフォローアプ (定期的あるいは不定期の心電図検査)

O: 30 秒以上続く心房細動の検出 (観察期間 6 ヶ月)



(参考) 3 年間までフォローアップしたデータ



② Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke (Gladstone DJ, et al. N Engl J Med 2014

P: 過去 6 ヶ月以内の原因不明の脳梗塞 or TIA (55 歳以上, 心房細動の既往なし), (n=572)

I: 30 日間の event-triggered recorder

C: 24 時間心電図

O: 30 秒以上続く心房細動の検出 (観察期間 90 日間)

Outcome	Intervention Group (N=286)	Control Group (N=285)	Absolute Difference (95% CI)	P Value	No. of Patients Needed to Screen (95% CI)*
	number/total number (percent)		*percentage points*		
Primary outcome: detection of atrial fibrillation with duration ≥30 sec within 90 days†	45/280 (16.1)	9/277 (3.2)	12.9 (8.0–17.6)	<0.001	8 (5.7–12.5)
Secondary outcomes‡					
Detection of atrial fibrillation with duration ≥30 sec	44/284 (15.5)	7/277 (2.5)	13.0 (8.4–17.6)	<0.001	8 (5.7–11.9)
Detection of atrial fibrillation with duration ≥2.5 min	28/284 (9.9)	7/277 (2.5)	7.4 (3.4–11.3)	<0.001	14 (8.8–29.4)
Detection of atrial fibrillation of any duration	56/284 (19.7)	13/277 (4.7)	15.0 (9.8–20.3)	<0.001	7 (4.9–10.2)

(参考) Event-triggered recorder の検出率

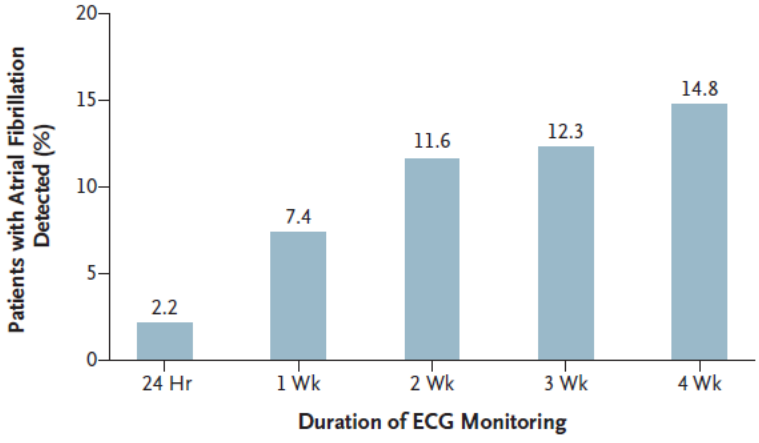


Figure 2. Incremental Yield of Prolonged ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or TIA.

The proportion of patients in whom atrial fibrillation was detected increased with increasing duration of ECG monitoring. The data reflect the timing of the first detected episode of atrial fibrillation; data for 2 patients are not shown because the exact date of the detection of atrial fibrillation was unknown. Atrial fibrillation was detected in 6 of 277 patients who underwent monitoring with a 24-hour Holter monitor (the control group). In the group of 284 patients who underwent 30-day monitoring, atrial fibrillation was detected in 21 patients within the first week of monitoring, in 33 within the first 2 weeks of monitoring, in 35 within the first 3 weeks of monitoring, and in 42 within 4 weeks of monitoring (including 1 patient with atrial fibrillation that was first detected on day 34).

長時間記録での知見が積み重なるにつれて、新たな疑問が生じてきた。

① 長期間記録しても、大部分の患者（約 70%）は心房細動が検出されない。
② 植え込み式ペースメーカーないし除細動器での記録を見ると、血栓塞栓症に心房細動や頻脈性不整脈が通常先行していない。また、心房細動の存在が塞栓症の数ヶ月前だったり、心房細動が塞栓症の後まで存在しなかったりする。

→血栓の形成や塞栓症に心房細動は必要ないのかもしれない。

血栓塞栓症の予測スコアについて

原因不明の脳卒中は、一般的に心臓、大動脈弓、心臓の中隔欠損に伴う奇異性静脈性塞栓などの塞栓子よるものと考えられている。その相当な割合が心原性と考えられ、心房細動に関連したものと同様のリスクスコアが用いられる。心房細動において最もよく用いられるのが CHA2DS2-Vasc score である。このスコアはシンプルで使い易いが、予測精度はあまりよくない。さらに重要なことは、リスク評価に用いる臨床的要素の病態生理学的メカニズムがわかっていないことである。

心房細動の血栓形成メカニズムについてわかっていることは何か？

心房細動の血栓の形成メカニズムについてはよくわかっていない。これまで、他の血管床と同じように、Virchow の 3 要素（血管内皮細胞の障害、血流の緩慢、血液性状の変化）が寄与するものと考えられてきた。3 要素のうち通常最も確実とされるのが、左房の機械的収縮能の低下である。実際に、電気生理検査中の短時間の心房細動のエピソードは、内膜機能不全のバイオマーカー増加や、血小板および凝固因子の活性化と関連があるようだ。

大部分の原因不明の脳卒中で心房細動がなく、ペースメーカー患者で血栓塞栓イベントがしばしば先行しないことから、病的な心房についての深い観察が、心房細動における血栓形成のメカニズムについて知見を提供するかもしれない。

心房細動に関連した組織変化

心房の線維化は、多因子的と考えられている。心房疾患に関連したものとして、心臓の因子（遺伝子、弁、虚血、浸潤性、炎症）や心外因子（高血圧、肥満、睡眠時無呼吸）が報告されている。また最近の知見は、心房の線維化において、心外膜脂肪細胞の局所パラクリンが役割を担っていることを示唆している。病的な心筋が低電位になることを根拠とした侵襲的な電位マッピングがこれまで提案されてきた

MRI での後期ガドリニウム造影効果（Late gadolinium enhancement MRI; LGE-MRI）は、心筋梗塞後の心室の線維的瘢痕を評価する非侵襲的画像法として確立してきた。これを心房に適用すると、心房の線維化の状況を非侵襲に評価することができる。

近年、心房の線維化が強ければカテーテルアブレーションへの治療効果が薄いだろうというように、LGE-MRI が心房細動におけるリズム管理の臨床的意思決定に用いられることが増えている。LGE-MRI で同定された造影領域は、心臓手術で得られた生検検体により心房線維化であることが確認されている。心房線維化の程度は、発作性心房細動よりも、持続性心房細動で診断から時間が経過している方が高いことが知られている。このことから、心房の線維化は不整脈の発症に先行し、進行性であることが示唆される。

LGE-MRI で同定された心房の線維化は、脳卒中、心房の機械的機能不全、左心耳の血栓の存在率と関連していることがわかっている。

心房線維化と心房の機械的機能

LGE-MRI で評価された心房線維化は、心臓超音波検査の speckle tracking 法による壁変形と関連がある。心房の線維化で収縮能が低下すると、心房の変形も小さくなる（Figure 2)。

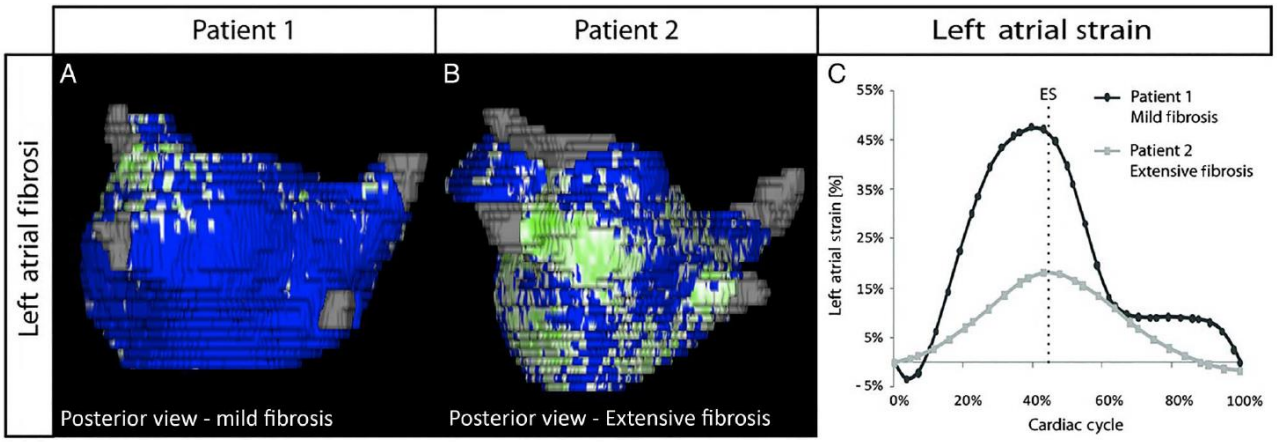


Figure 2 Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation and advanced fibrosis. Late gadolinium enhancement MRI of the left atrium demonstrates higher fibrosis in patient 2 compared with patient 1. Left atrial strain is lower in patient 2 compared with patient 1. Reproduced with permission from Kuppahally *et al*.[27]

心臓超音波でのモヤモヤエコー（spontaneous echocardiographic contrast）を伴う心房線維化と左心耳血栓の関連

経食道心臓超音波検査をしたとき、モヤモヤエコーや左心耳血栓がある患者では、そうでない患者と比べて心臓の線維化が有意に強い。Figure 3 は、経食道心臓超音波検査正常、モヤモヤエコー、左心耳血栓と心房線維化レベルを比較したものである。さらに、線維化の左心耳への関与は、左心耳の血流低下に関連する。過去に、左心耳の血流低下により脳卒中や塞栓イベントのリスクが高まることが示されている。

左房壁 20%を超える線維化を CHA2DS2-Vasc に追加すると、area under the curve の面積は 0.67 から 0.80 に改善する。

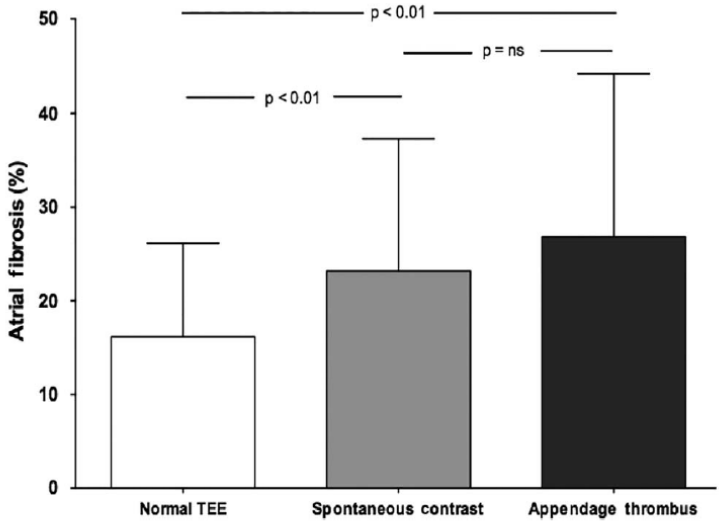


Figure 3 Association between atrial fibrosis and left atrial appendage thrombus. Patients with atrial fibrillation and appendage thrombus have higher atrial fibrosis compared with patients without appendage thrombus or spontaneous echocardiographic contrast.

心房線維化と脳卒中の関連

心房細動患者において、脳卒中と LGE-MRI で定量された線維化を後方視的に調べたコホート研究がある。過去に脳卒中をおこしたことのある心房細動患者は、脳卒中の既往がない心房細動患者より心房線維化の程度が強かった（Figure 4）。さらに、線維化が最も強かった四分位は、最も脳卒中の既往の尤度が高かった。

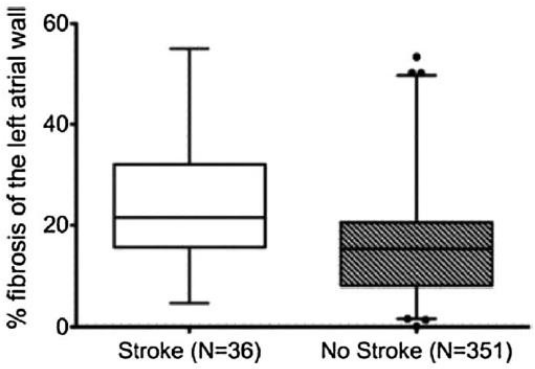


Figure 4 Association between atrial fibrosis and stroke. Patients with atrial fibrillation (AF) and a history of stroke have higher atrial fibrosis compared with those who have AF without a history of stroke. Adapted with permission from Daccarett *et al*.[31]

心電図と心臓超音波検査のパラメーター

左房拡大があると、心電図で P 波の持続時間が長くなり、V1 誘導で終末部が深く広くなる。しかし、このアプローチは感度も特異度も低い。

心臓超音波検査での左房径は相関があるが、線維化が強いのに左房の容積増加が軽度の患者がいるなど、直線的ではない。

血清マーカーと脳卒中リスクの上昇

BNP と NT-BNP の上昇は、左室機能が正常であっても心房細動および脳卒中の発症率を高めることが示されている。また、BNP は非心原性脳卒中患者よりも心原性脳卒中患者でより上昇している。しかし、そのメカニズムはよくわからない。ありそうなのは、圧や容量負荷による心筋の伸展が心房の線維化を引き起こし、それが心房の機械的機能を低下させ、血流の鬱滞や血栓形成を引き起こすのだろう。

BNP は脳組織からも分泌されており、脳卒中で上昇するかもしれないので、限局された利用にはなるにしても、急性期脳卒中において予後や今後の予想に役立つ可能性がある。同様に、心筋トロポニン、CRP、インターロイキン 6 は、心房細動患者の心原性脳卒中では高くなる。心筋トロポニンは、心筋細胞死のマーカーで、線維化プロセスにおける修復の予兆となるかもしれない。しかし、心室の心筋細胞の塊が心房に比べてとても大きく、トロポニン上昇の原因となりやすいので、トロポニン評価を心房線維化前まで遡って評価するのはとても難しい。CRP やインターロイキン 6 は心臓特異的ではない。

まとめ

心房の線維化など心房の構造的変化が、脳卒中や心房細動を引き起こしているようだ。

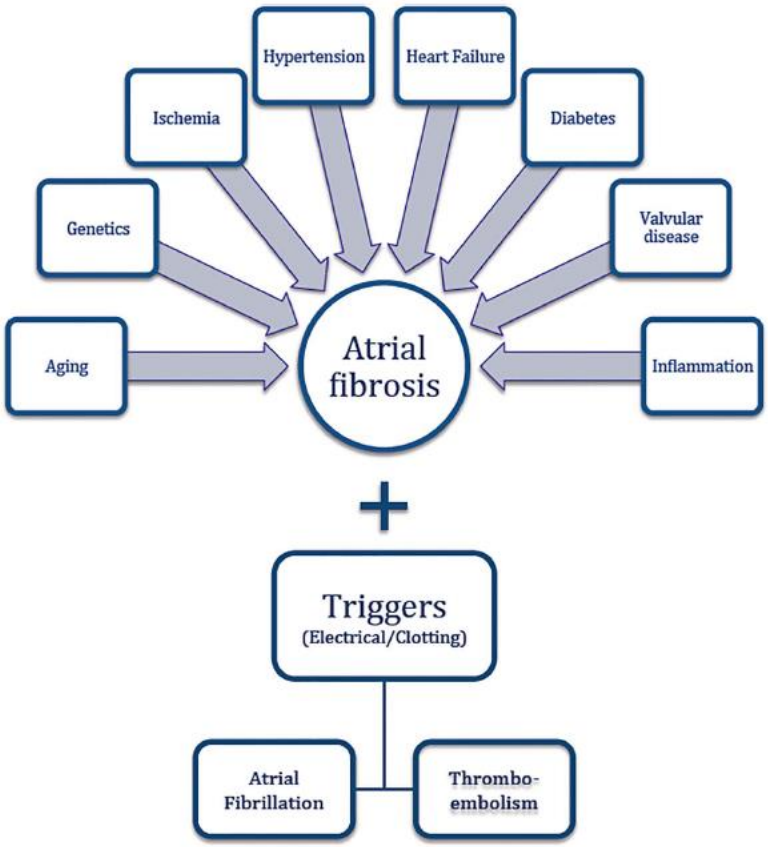


Figure 5 Diagram depicting proposed association between risk factors leading to atrial fibrosis and clinical outcomes of atrial fibrillation and thromboembolism. Risk factors contribute to formation and progression of atrial fibrosis. Once fibrosis is present, arrhythmic triggers together with the fibrotic substrate initiate and maintain the arrhythmia; thrombogenic triggers together with mechanical dysfunction associated with fibrosis lead to thromboembolisation.

【感想】

・心原性塞栓症かどうか迷うケースで、抗凝固療法をおこなうかどうかの decision making に、心臓 MRI での左房線維化が使えるかも。

・CHA2DS2-Vasc score の類は、実際には心房線維化のリスク因子を見ているのだろうか。

【おまけ】最近の抗凝固療法絡みの注目論文、他。

・RCT ではないが、propensity score matching を用いた直接比較の観察研究が 2016 年、メジャー・ジャーナルに 2 報報告されている。

Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. (Chest. 2016 Dec;150(6):1302-1312.)

ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバンを直接比較したコホート研究。いずれも、非弁膜症性心房細動における脳卒中ないし全身性塞栓症に有意差はなし。重大な出血について、アピキサバンはダビガトラン（HR 0.50), リバロキサバン（HR 0.39）より少なかった。リバロキサバンはダビガトランより重大な出血（HR 1.30）と頭蓋内出血（HR 1.79）が多かった。

Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. (JAMA Intern Med. 2016 Nov 1;176(11):1662-1671)

高齢者を対象として、非弁膜症性心房細動にダビガトラン（150 mg を 1 日 2 回）を使用した場合とリバロキサバン（20 mg を 1 日 1 回）を使用した場合を比較したコホート研究。後ろ向きコホート研究で、ベースラインは propensity score で調整した。

リバロキサバンは脳塞栓症の減少においてダビガトランと有意差がなく、有意に脳出血、頭蓋外出血を増やした。また、有意差はないものの、リバロキサバンの方が死亡は多い傾向にあった（HR, 1.15; 95% CI, 1.00-1.32; P = .051; AIRD = 3.1 excess cases/1000 person-years)。特に、75 歳以上、あるいは CHADS2 score 2 点以上では、リバロキサバンはダビガトランに比べて有意に死亡が増えた。

・NOACs で出血性合併症以外の副作用についての報告

Development of Interstitial Lung Disease after Initiation of Apixaban Anticoagulation Therapy. (J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Jul;25(7):1767-9.)

国立循環器病研究センターから、アピキサバン内服中の間質性肺炎のサーベイランスについての報告。約 870 名内服して 4 名（約 0.45%）が間質性肺炎を発症。発症者は全例高齢で腎機能障害のある日本人男性で、非弁膜症性心房細動のため内服していた。4 名中 3 名は喫煙者で、3 名には肺疾患の既往があった。呼吸苦は 3 名では薬剤開始 1 週間のうちに始まり、1 名は 90 日で始まった。全例 mPSL パルス療法を受け、3 名は人工呼吸器を要した。2 名は改善したが、2 名は呼吸不全で死亡した。1 名は血中濃度が測定されており、390 ng/ml（健常者では ~130 ng/ml）でした。著者らは、高齢でハイリスクの患者にアピキサバンを開始するときは、呼吸機能を慎重にモニターする必要があるとしている。考察に、日本のサーベイランスでは、2016 年 2 月時点でアピキサバン 49 名、リバロキサバン 100 名、ダビガトラン 68 名に間質性肺炎が報告されていることが記されている。

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2016 Report

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm534355.htm

FDA が 2016 年 9 月、”Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information” に NOACs の血管炎を追加している。