

2021 年度学会参加報告⑥

3/11-13 第 86 回日本循環器学会 完全 Web 開催 岡山大学医学部循環器内科 伊藤 浩

3/11 教育講演 I-1 循環器疾患に対する最新の抗血栓療法 座長/東北大学医学部循環器内科
安田 聡・京都医療センター循環器内科 赤尾昌治

ESI-1-1 抗血小板薬 佐賀大学循環器内科 夏秋政浩 2020 年に改定された日本循環器学会の抗血栓療法ガイドラインの解説が主体。冠動脈疾患に対する PCI 治療後に用いられる抗血小板療法について。血栓リスクと出血リスクをきちんと評価する必要がある点を強調。PCI 治療後に頻用される抗血小板薬の 2 剤併用療法 DAPT について、その使用期間の判断が、高出血リスク High Bleeding Risk(HBR)患者においては、PCI 治療後の DAPT 期間を 1~3 ヶ月に短縮し、それ以降は単剤療法 SAPT に切り替えるべきとした。PCI 後の出血が増えることによる死亡の増加は世界的にも報告が多く、再狭窄による MI 予防と同じ程度の要因となる。出血により DAPT に中断、それによって血栓リスクは増え、出血程度によっては輸血を要し、結果として死亡率が増加する。JACC2015 の報告でも PCI 後の合併症で、2 大リスクは出血と MI であった。JCS ガイドライン 2020 では日本版 HBR は、元々国際基準の ARC-HBR に基づき、日本版では、低体重/フレイル、心不全、末梢血管疾患を追加している。この基準では、CREDO-Kyoto Registry のデータ解析によれば、ARC-HBR では 48%の患者であったが、日本版では 64%の患者が当てはまる結果であった。実際、HBR 可否かの患者群の比較では、3 倍の大出血リスク (14.0%vs4.1%) であった。演者らの解析では、この出血のリスク要因は、1 リスクが 30%だったが、2 リスク以上の患者もさらに 30%と多いことが判明。MASTER-DAPT 試験では、HBR 患者を 1 ヶ月までの DAPT と中央値 6 ヶ月の群に割り付け、結果は脳梗塞では差がなかったが、出血に関しては 1 ヶ月群のほうが明らかに少なかった。さらに Xience を用いた PCI で DAPT1 か月と 3 ヶ月の 2 群で比較した結果、MI や死亡は差がなかったが、出血に関しては 1 ヶ月群が明らかに少なかった。続いて、血栓リスクの高い患者での DAPT 期間は、やはり ACS 患者群で評価することになる。古くは 2001 年の報告で、ACS 患者に対する DAPT 期間の 1 か月 vs 3-12 ヶ月の比較では後者が明らかに予後が良かった。その 20 年後に実施された TICO 試験では、3 か月間の DAPT 後に SAPT に切り替えたものと、12 ヶ月 DAPT 継続群で短期間 DAPT の群の出血が明らかに低いと報告された。日本でも 1 か月と 12 ヶ月の DAPT 投与期間で比較する STOPDAPT2 試験が実施されたが、これでは長期間群で完全な非劣性は示されなかった。よってガイドラインでも、ACS 患者においては 3-12 ヶ月の DAPT 期間を推奨している。最後に、SAPT については、2020 年 Lancet に報告された、アスピリンと P2Y12 受容体阻害薬のメタ解析比較で、1 次予防ながら、後者が心筋梗塞に関して 20%程度のリスク低下を認めた。(総死亡は差なし) さらに消化管出血でも後者のほうが少なかった。以上より、DAPT 期間の決定には出血リスクと血栓リスク両方の評価が必須であり、HBR 症例では短期間 DAPT が推奨され、ACS 患者では長め (3-12 ヶ月) が推奨され、両棒リス

クが高ければ、1-3 ヶ月 DAPT として以後は P2Y12 阻害薬単剤を継続、個々の患者のリスク評価が重要、と締めた。

ESI1-2 **抗凝固療法** (財)心臓血管研究所 **鈴木信也** 心房細動 af の最大の合併症は周知のように (心源性) 脳梗塞であり、その障害範囲は、ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞よりも大きく、久山長研究によれば、生命予後も 1 年後の死亡率でみても、ラクナ 2%、アテローム 20%、心源性 50% と最も悪い。この予防には従来安価なワーファリンが使用されてきたが、2007 年のメタ解析でもワーファリンによる抗血栓療法で、リスクは約 1/3 の 36% まで減らす報告がある。2020 年に改定された循環器学会の不整脈薬物治療ガイドラインの中の第 5 章心房細動の抗凝固療法について解説。心房細動診療ではまずリスク評価が重要で、僧帽弁狭窄症 MS を主体とする af に対しての非弁膜症性 af では、DOAC を使用し、MS や人工弁置換術後で和ワーファリンを使用するが、生体弁置換術の術後では ENGAGE-AF (2017)、DAWA (2016) などの臨床研究、Yadlapati らの報告から、弁置換術後に DOAC を使用できるようになった。ただし術後 3 ヶ月はワーファリンの内服を必須としている。リスク評価の基準として 2001 年に原著報告されている CHADS2 スコア (最大 6) を用いる。CHADS2 スコアを基準にしてリスク 0 の場合に抗凝固不要としてしまうと、2% のリスクが残ることとなり、海外ではリスクを追加し CHA2DS2-VASc (最大 9) スコアとした。しかし日本人のデータ J-RHYTHM、Fushimi-AF、Shinken DataBase) によれば、CHADS2 では十分リスクが低く、J-RISK 研究 (5 つのメタ解析) では、CHA2DS2-VASc スコアでは 0 と 1 がリスクの逆転が起こるという結果から、わが国では CHADS2 スコアを用いることとなった。この J-Risk 研究の解析から、日本人におけるリスク解析を行った結果、HELT-E2,S2 スコアが検討され、年齢、高血圧、脳梗塞の既往は同様に含まれるが、低体重、慢性 af か否かが独立した危険因子であることが判明した。さらにその他のリスク因子として、肥大型心筋症、左房径 ≥ 45 mm も挙げられている。出血リスクに関しては HAS-BLED スコアが定められ、スコアが高いというだけで抗凝固療法が禁忌ではなく改善の余地がある部分は補填しながら、用量調節を実施するという指針になっている。続いてワーファリンと DOAC の使い分けは、非弁膜症性 af は DOAC、弁膜症性はワーファリンだが、ワーファリンの治療域は以前からの 65 歳以下 INR2.0-3.0、65 歳以上 1.6-2.6 ではなく、1 次予防では 1.6-2.6、1 次予防で CHADS2 スコア ≥ 3 点と 2 次予防については INR2.0-3.0 にする方針とした。腎機能と抗凝固療法の関係では、ワーファリンは透析患者では禁忌以外使用可、DOAC ではダビガトラン以外は $CCr < 15$ は禁忌、ダビガトランのみ $CCr < 30$ で禁忌となっている。よって、DOAC 投与患者ではまず開始前に腎機能を確認し、以後年 1 回の腎機能検査を要し、高齢者、低下症例ではその頻度を増やすこととなっている。薬剤の血中濃度も検討、PT-INR も参考にすべきとなっている。あとは、除細動実施前の経口抗凝固療法は、発症 48 時間以内であれば実施可能、48 時間以上であれば経食道エコーで左房内血栓の有無を確認し、あればワーファリンか DOAC で 3 週間治療の上除細動、その後 4 週間はどちらかを内服するという指針は変わっていない。周術期の抗凝固療法についても大きな変化

はなく、手術手技によって出血の低リスク（抜歯、ペースメーカー植え込み）、中リスク（内視鏡の粘膜生検）、高リスク（ポリペクトミー、ESD）別に、抗凝固薬必要なし、なるべく休薬しない、原則として休薬が必要と分類している。消化管内視鏡ガイドラインとしても消化器科医からの視点でのガイドラインも出ていることも知っておいてほしいと。

ESI-3 併用療法 京都医療センター循環器内科 **赤尾昌治** 抗血小板療法と抗凝固療法の両方を必要とする症例ではどうすべきか？が課題となる。この2つは、血流の遅い低圧系で静脈系の部位では抗凝固療法、血流の早い高圧系で動脈系の部位では抗血小板療法を用いるのだが、これらはお互いにとって代われるものではない。PCI後のステント閉塞の予防は、アスピリン単独、アスピリン+ワーファリン併用でもダメで、DAPTを必要とするという結果を示したSTARS試験は有名。一方、af症例の脳梗塞予防ではDAPT療法は効かず、抗凝固療法でなくてはならないと示したのが、ACTIVE-W試験であった。ここで心房細動合併の冠動脈疾患CAD+afでは、抗血小板療法と抗凝固療法の併用をせざるを得ず、3剤併用療法Triple Therapyになる。しかしこのTTを実施すると出血のリスクはSAPTやDAPT、ワーファリンをこえて、アスピリン単独の4倍のリスクになる。そこで2剤併用にまで減らす方策として、ワーファリンとP2Y12の2剤併用比較をしたところ、WOEST試験の結果は、出血も血栓も2剤併用のほうが少なかった。続いてリバロキサバンとクロピドグレルの併用(PIONEERnAF-PCI試験)は、ワーファリン+DAPTに比べ出血は減ったが血栓は変わらなかった。その後ほかのDOACでも同様の結果で、3剤併用はメリットがないと判明。続いてCAD+afのPCI後1年たった慢性期ではどうなのか？それに対して自験令の伏見のデータを提示する。Fushimi-AF registryではCAD治療後1年を過ぎた2300例のOAC内服患者でアスピリン併用521例とOAC単独1877例を比較。併用軍がよりリスクは高いことにはなるが、出血は当然併用群が多く、血栓イベントにおいても併用群のほうが多かった。併用群がより重症であり、その差を見ているだけの可能性もありRCTが望まれたため、AFIRE試験を実施することになった。リバロキサバン単剤と、抗血小板薬との併用を無作為割付けして、af合併安定型CAD1100例ずつを2群に分け比較。有効性は血栓イベント（心血管士官人と総死亡の複合イベント：脳卒中、全身血栓疾患、MI、PCIを要するUA）で単剤軍の非劣性を検証。安全性は出血イベントでISTHの定める重大な出血性合併症の単剤の優越性を評価した。有効性では非劣性どころか、あと解析でむしろ優越性が示されていた。安全性も出血は単剤群で40%近く減っており、優越性が示され予想通り。理由の説明は難しいが、単剤のほうは死亡が30例も少なかった。ということで単剤か併用かという比較は、後ろ向き研究でも無作為前向き研究でも同様に単剤が優れていた。この結果を踏まえて、CAD+afではPCI後2週間は3剤併用、その後はアスピリンを抜いた2剤併用、そして1年後にはOAC単剤でよいとなっている。過去と比較するとアスピリンのなくなる分はOACがカバーしており、アスピリンはPCI直後にのみ役立つということになる。この方針ですべてエビデンスレベルIということで確立した。ただしすべ他の省令でこれで八日はまだ課題が残っており、3剤併用が本当に必要か？、アスピリンの最近のDOAC

の組み合わせはどうか？、PCI 後 1 年 2 剤併用が必要か？ほかの DOAC ではどうか？などである。さらに単剤だけでよいか否かは、ステント血栓症の既往がある、第 1 世代のステント (Cypher、Taxus)、複雑な PCI 症例 (CTO、多枝病変) など検討の余地があると思われる。

抗血栓療法の大きな 2 つの要素、抗血小板療法と抗凝固療法の組み合わせ、使い分けをおさらい出来て大変に為になった、教育講演だった。

3/11 教育講演 I-2 不整脈診療のポイントと最新の話題 座長/東京女子医科大学循環器内科 萩原誠久・日本医科大学循環器内科学 清水 渉

ESI-2-1 心房細動の包括的管理-ABC Pathway- 慈恵会医科大学臨床薬理学 志賀 剛 **ABC pathway** とは、Lip らが 2017 年に提唱したもので心房細動 af を単に不整脈として洞調律に戻す、或いは rate control+抗凝固療法で脳卒中を防いで終わりというのではなく、それに付随する様々な問題、脳卒中、死亡率、心不全、認知症、うつ、QOL の低下等を、患者全体の管理として、包括的に見ていく必要があるというものです。CC to ABC というステップがあり、**C** : Confirm AF つまり心房細動であることを確定、**C** : Characterise AF その特徴を把握 (脳卒中リスク？、どのような症状があるか？、その頻度はどれくらいか？、年齢、合併症は、リモンデリングは?) ということを確認したうえで、治療を行う。続く治療は **ABC pathway** と呼ばれ、**A** : anti-coagulation/avoid stroke の段階で、CHADs2Vasc スコア評価でリスク分類して、1.低リスクでの管理、2.中等度以上のリスクでは脳卒中予防の治療を提供するが、出血リスクの評価もして、可能ならそのリスクも軽減する方策を提供、3.OAC として DOAC か VKA の選択。**B** : better symptom control では症状を評価し、QOL と患者の好みを判定、心拍数管理を最適化する、リズム管理戦略を検討 (除細動、抗不整脈薬、アブレーション)。**C** : comorbidities/CV risk factor management では、生活習慣改善 (減量、運動習慣、節酒) の実施をおこなう。ABC pathway のもとになった研究 ATHERO-AF Study がイタリアで行われ報告されたが、af でワーファリン内服中の 882 人の患者対象の検討で、累積生存率は、TTR でみた抗凝固療法の管理良好例と不良例、EHRA 値の 1, 2 か 3, 4 でみた症状コントロールの良し悪し、併存疾患管理の良し悪しで、心血管イベントの比較では明らかに有意差 (HR : 0.40) があり、その ABC pathway を応用したかの差であった。このデータをもとに ESC2020 において、この様に af 患者の包括的管理が重要という判断で開始されたもの。

A : 脳卒中の予防は抗凝固療法であるが、**AF 3-step patient pathway** と呼ばれ、Step-1 : 抗凝固療法が必要でない低リスク患者を同定する、Step-2 : 脳卒中リスクのある患者に脳卒中予防 (抗凝固療法) を行う : CHA2Ds2-VACs2 \geq 1 (男性)、CHA2Ds2-VACs2 \geq 2 (女性)、Step-3 : 抗凝固薬の選択 (ワーファリンか DOAC) 特に目新しい話ではないが、演者は国際的な基準の CHA2Ds2-VACs2 を道いて説明し、日本では HAS-BLED スコアで、リスクが高くないのに敢えて抗凝固療法を投与は控えるという観点から、解説した。続いて、高齢

者の af をどうするべきかについては、ANAFIE(All Nippon AF in Elderly)研究の結果から、やはり日本の高齢者 ≥ 75 歳でも CHA₂DS₂-VASc₂ スコアで 4.8、CHADS₂ でも ≥ 3 (HASBLED で 1.9) と低くないので OAC が必要となるが、高齢であることで腎機能低下も増え、 ≥ 85 歳では 27%が CCr < 30 ml/分と高度腎機能障害であることから、抗凝固薬の選択と用量調節が必要になる。ANFIE な結果からは、高齢者ではワーファリンよりは DOAC を選択すべきのようだ、高齢であること以外では消化管での大出血の既往(憩室炎など)、腎疾患、肝疾患や悪性腫瘍の合併、転倒も出血の危険因子である。

症候性 af 患者におけるリズムコントロールの指針も ESC ガイドラインと日本のガイドラインを上げ、基本的には同じで、器質的心疾患が合併しているか否かで使える薬剤の差が多少はあるが、除細動以外にも近年のアブレーション治療の成績改善は、好ましいことである。他方で無症候性の af 例では、慢性症例が多いことで、すべてにリズムコントロールを実施できない場合もあり、心拍コントロール(基本は < 110 /分)が戦略となる場合も少なくない。心機能低下の有無で使う薬剤も違ってくる。

最後に C: 併存疾患の管理は長期的にも予後をよくするうえで重要であり、高血圧、糖尿病、高脂血症、睡眠時無呼吸も管理しなければならない。と同時に患者自身が生活習慣改善をして、肥満、運動不足、禁煙、節酒などに努力していかねば、併存疾患の管理も難しくなる。LEGACY 研究(JACC2015)のように、減量に成功していった患者群のほうが、心房細動のアブレーション治療効果などが出やすく、発作頻度が明らかに減少するというデータもある。さらにアルコールと心房細動の発作の相関は有名だが、アルコール量が 10 g 増えると、af 発生率が 8%上昇するというメタ解析結果もある。3 ドリンク/日では 14%上昇、それ以上では 21%上昇という結果である。運動では運動不足と定期的な運動習慣群では 2.5 倍もの発作発生率であった。以上のように、多くの生活習慣病と同じく、af 患者の包括的管理は、長期的な予後を改善する観点からも、重要であり様々な側面からアプローチをしていかねばならない。

ESI-2-2 **デバイス治療の最新の話** 東北大学大学循環器内科 野田 崇 デバイスの進化について解説。まずペースメーカーでは最近話題の **Leadless Pacemaker** について。ペースメーカーは、歴史的にはすでに世界初の植え込みから 60 年の歴史があり、当初の固定レートのは、DDD という生理的なものになって久しく、開胸手術も機器の小型化で皮下になって久しい。しかし問題点も残っており、植え込み部の血種、感染、長期使用下のリードの破損などはまだまだ解決しきれない。特に感染の場合は、米国のガイドラインでもジェネレーター本体だけでなく可能な限りリードも抜去すべしとしており、それによる合併症も少なからず生じてしまう。そこで生まれたのが Leadless Pacemaker で経カテーテルペースングシステムとも呼ばれる。外科的手術を要さず、経静脈的に右心室内にデバイスを留置し、リーダがないことで感染リスクも激減、寿命的には 10 年以上で、植え込み手技による合併症は 4%、心タンポナーデは 1.4%と報告されている。当然高齢者向けのものである。この

機器は、MRI 検査にも対応しており、植え込み後も MRI 検査は受けられる。また直近の機種ではデバイス内に加速度センサーを搭載しており、同じ大きさの機器で、今までの VVI モードしかなかったものが、加速度センサーによって心房の収縮を感知し、それに同期して心室を刺激する VDD モードが可能になった。つまり今後房室ブロック症例でも適応となり、これも素晴らしい進歩である。今後は ICD との組み合わせで応用が検討されており、期待したい。メドトロニック社の Micra が現時点唯一のもので、私自身院外臨床活動で、川崎市立病院での同デバイスの植え込みに立ち会った。興味深いものだった。

2021 年 JCS/JHRS 不整脈非薬物治療ガイドラインフォーカスアップデート版に記載されたように、**刺激伝導系ペーシング**も新しいデバイスとして注目されており、従来の心室ペースメーカーでは多くの場合、右室心尖部の刺激により、医原性の左脚ブロックが生じることとなり、このことで両心室の同期が失われ、収縮性の低下や稀に心不全がみられる場合もある。こうした現象を避けるために、刺激伝導系ペーシングが開発されてきた。これを可能とした要因は、新しい 4F という細いリードが開発されたことで、カテーテルの中に通して His 側などの刺激伝導系をマッピングしながら電極を留置できるようになった。ガイドラインでも、房室ブロック症例などで左室駆出率の経度低下（30-50%）で **His 束ペーシング**が推奨されるとしている。左脚ブロックの一部では His 束刺激をすることで、少し高めの電位でブロックの部位より遠位を刺激することによって、通常の電動をもたらすことでブロックがなくなる場合もある。現時点では、この刺激法でのデータが乏しいため、ガイドラインでも CLBBB 例で CRT 療法が有効でない場合に検討すべきとされている。His 束ペーシングの問題点は、His 束より下位のブロックなどで植込み不成功（10-20%）、高い閾値、植込後の閾値変動（10-15%）、等でリード再留置（3%）がある。この回避には His 束より遠位の左脚を直接刺激するという方法も検討、報告されている。

続いて植込み型除細動器（ICD）の中でも心室内ではなく皮下に電極を植込む、**完全皮下植込み型除細動器（S-ICD）**について。従来の ICD は経静脈植込み型（TV-ICD）で心室内のリードと本体の間で通電し、VT では高頻拍ペーシング、VF では Cardioversion で治療するが、元々は 1960 年代にイスラエルの Mirowski 医師の発案で開発された。1980 年代から臨床応用が始まり、第 2 世代では徐脈用ペーシング機能追加、第 3 世代で高頻拍ペーシング+2 層性ショック、第 4 世代で胸部植込みが可能になり、現在の第 5 世代で心房のセンシングとペーシングが可能（double chamber）となってきた。電池自体も確実に小型化が進んできているが、通常のペースメーカー同様、感染の合併症によってリード抜去、使用不可を余儀なくされるケースは少なくない。（10 年で 16.4%の報告）このリード抜去をより簡素化できるようにと開発されたのが、S-ICD で、日本では 2016 年に保険償還された。（30 代男性の Brugada 症候群での植込みの提示あり）欧州のデータで 882 例の植え込み後のフォローが報告されており、感染などによるリード抜去は 3.8%、不適切なショックも鑑別のアルゴリズムが導入され、減少している。適応としては、若年者、静脈系の閉塞例、LQT 症候群、Brugada 症候群、HCM、HD 患者、感染既往患者、免疫抑制患者となる。但し、高

頻拍ペースングを必要とする症例では適応がなくなる。今後は前述のリードレスペースメーカーとの組み合わせによりリードのないICDの開発される可能性がある。

デバイス関連の最新情報が得られて、I-1に続いて意義のある教育講演だった。

以上