

透析患者の心房細動治療はどこまで行うべきか

池上龍太郎*1 三間 渉*2 松原 琢*1

*1 信楽園病院 *2 みつまクリニック

key words : 心房細動, 血液透析, 抗凝固療法, ワルファリン, カテーテルアブレーション

要 旨

近年、心房細動 (atrial fibrillation; AF) の治療は直接経口抗凝固薬 (direct oral anti-coagulants; DOAC) やカテーテルアブレーションの普及により大きく変化してきた。血液透析患者における AF 有病率は高いが、特有の病態やリスクから非透析患者とは異なる治療戦略が求められ、至適治療について議論が続いている。ワルファリンによる抗凝固療法は一律的な導入は推奨されず、塞栓症既往や弁膜症の有無を考慮し、必要性が高いと判断される症例のみに限定すべきという意見が強い。抗不整脈治療について心拍数コントロールが第一選択であるが、症状や血行動態から洞調率維持が必要な症例では薬物治療やアブレーションも選択される。今後のエビデンスの蓄積が待たれるとともに、個々の患者ごとに病態や塞栓症・出血リスクに基づく治療を行っていくことが求められる。

はじめに

心房細動 (atrial fibrillation; AF) は実臨床で遭遇する最も一般的な不整脈であるが、直接経口抗凝固薬 (direct oral anti-coagulation; DOAC) の登場やカテーテルアブレーションの進歩・普及により、この10年で国内外の診療ガイドラインは大きな変貌を遂げてきた。特に、DOACの使用に際し患者の腎機能を考慮することが必須となり、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の有無により治療方針が左右されることが少なくない。AFは加齢とともに有病率が上昇

するが、高血圧や糖尿病、肥満などの合併疾患により発症リスクが上昇することが知られており、これらはCKDのリスク因子と重複するため両者の合併率は高くなる。また、CKDそのものがAFの発症リスクになることも報告されており、交感神経賦活化や慢性炎症を背景とした構造的リモデリングが共通の病態基盤として存在すると考えられる。

保存期CKD患者のAF合併例では、抗凝固療法の有用性が多くの研究により支持されている。メタ解析では、ワルファリン服用群の方が非服用群より死亡率と脳梗塞発症率が有意に低いことが示されている^{1,2)}。また、ワルファリンと各DOACを比較した五つの大規模臨床試験 (RE-LY study, ARISTOTLE study, ROCKET-AF study, J-ROCKET-AF study, ENGAGE AF-TIMI 48study) のCKD例のみを抽出したメタ解析は、DOAC群はワルファリン群より全脳卒中および塞栓性イベント発生率が19%低く、さらに出血性脳卒中や頭蓋内出血は約50%低かったことを報告している³⁾。したがって、保存期CKDのAF患者の場合、非CKD患者と同様に脳梗塞リスクを評価し、DOACもしくはワルファリンによる抗凝固療法導入を検討することが推奨される。保存期CKD患者のリズムコントロールや心拍数コントロールについては、腎機能障害の程度により選択する薬剤や投与量を慎重に検討する必要がある。

一方、血液透析患者のAF合併例では、出血合併症のリスクの高さ、薬剤の透析性、体外循環による心負荷など透析特有の要因を踏まえ、保存期CKDとは異

なる治療戦略が求められる。

本稿では、血液透析患者に合併した非弁膜症性AFについて、病態や予後、ガイドラインの現状、そして抗凝固療法やカテーテルアブレーションの最近の動向を紹介し、血液透析患者におけるAF治療について概説する。

1 血液透析患者の心房細動

透析患者におけるAFの有病率は10~25%と報告されており、一般の有病率1~2%よりも著しく高い^{4,5)}。筆者らの施設の解析でも、血液透析患者におけるAF有病率は19%であり、年齢、透析期間、虚血性心疾患やうっ血性心不全などの基礎心疾患の有無に相関して高かった⁶⁾。維持透析患者では、糖尿病や高血圧など従来の心房細動危険因子の合併率の高さに加え、透析に起因する体液や電解質の変動、神経液性因子の賦活化、心筋線維化の進行、慢性炎症や酸化ストレスの惹起など、複数の要因が交絡的に関係していると考えられる。

AFを合併した透析患者の生命予後は非合併患者よりも悪く、死亡率が約2倍高いことが示されている⁵⁾。一方で、非透析患者と異なりAFの有無が脳梗塞の発症率に寄与しない、もしくは与える影響は限定的という研究結果が数多く報告されている。Findlayらによると、透析患者におけるAFの有無は脳梗塞発症率に影響を与えなかった⁷⁾。Wizemannらは、AF合併透析患者の脳血管障害の発生率は非合併患者よりも有意に高かったものの、非透析患者のデータと比較して脳梗塞リスクになりにくいとしている⁴⁾。

筆者らの施設でも、Mitsumaらが、血液透析患者423人（平均年齢65.2±12.4歳、平均透析期間139±124カ月）をAF合併（AF群）82名と非合併（非AF群）341名に分けて、後ろむきに解析した結果を報告している（図1）。全死亡および心血管死の発生率は、AF群では非AF群より2倍高く（全死亡：AF群43% vs 非AF群19%、 $P<0.001$ 、心血管死：AF群16% vs 非AF群8%、 $p=0.004$ ）、心不全の発症率も同様であった（うっ血性心不全：AF群17% vs 非AF群8%、

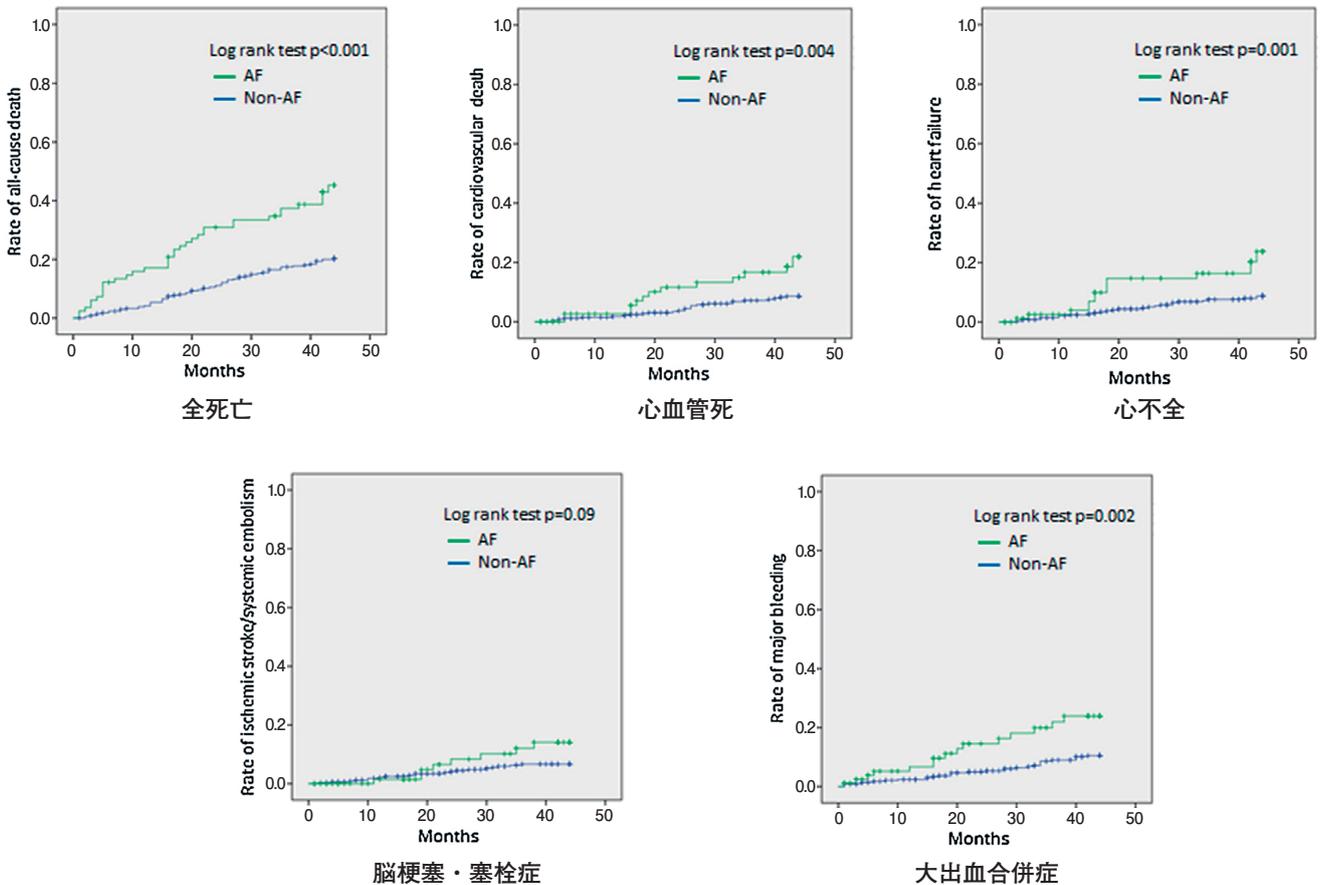


図1 心房細動合併血液透析患者の予後とイベント発生率
AF: 心房細動合併群, Non-AF: 心房細動非合併群
(文献6より引用)

P=0.001)。しかし、脳梗塞・塞栓症の発症は両群で有意差を認めなかった(脳梗塞・塞栓症: AF 群 10% vs 非 AF 群 6%, P=0.09)⁶⁾。AF 合併透析患者では、心イベントリスクが高いため脳梗塞が予後に与えるインパクトは相対的に小さい可能性がある。

また、こうした報告の多くがワルファリンによる抗凝固療法が導入されている患者を含んでおり、出血合併症が予後に影響している可能性が考えられる。当院の解析でも、AF 群 33% (n=27) にワルファリンが導入されており、大出血イベントの発生率は 2 倍であった(大出血イベント: AF 群 18% vs 非 AF 群 9%, P=0.002)⁶⁾。

CKD は出血リスク要因の一つとして、HAS-BLED などの出血リスク評価スコアの項目に列挙されている。透析患者の場合、抗凝固療法を導入されていなくても出血合併症を起こす頻度は 9.7%/年との報告が存在する⁸⁾。腎機能障害で出血イベントが増える機序として、持続的な尿素濃度上昇がグリコプロテインと von Willebrand 因子の結合を阻害し血小板凝集が抑制されることや、血小板機能不全が惹起されること、透析患者では定期的にヘパリン投与が行われていることなどが考えられる。

以上より、透析患者では抗凝固療法のベネフィットとリスクが非透析患者と異なる事実を踏まえ、AF 治療を選択していくことが求められる。

2 血液透析患者の抗凝固療法

2-1 ワルファリン

AF 合併血液透析患者へのワルファリン投与の是非は未だ議論されており、結論に至っていない。有効性に否定的な報告として、カナダの AF 合併透析例 1,626 人(うちワルファリン内服 756 人)を対象とした解析で、ワルファリン内服は脳梗塞リスクを減少させなかったが、出血性合併症のリスクを 44% 上昇させた⁹⁾。当施設からの報告でも、ワルファリン服用群(27 例)と非服用群(55 例)の比較において、全死亡、虚血性脳梗塞、出血合併症に有意差を認めなかった⁶⁾。また、AF 非合併患者とワルファリン非服用 AF 患者を比較したサブ解析でも、脳梗塞発症に有意差を認めず、ワルファリンの有効性は否定的であった¹⁰⁾。Dehal らのメタ解析では、ワルファリンによる全死亡および虚血性脳梗塞の有意なリスク低下を示さず、出血性合併

症のリスクは上昇させるとしている¹⁾。

一方で、ワルファリンの有効性を示す報告も存在する。4,286 名の血液透析患者(うちワルファリン投与 989 例)を対象とした後ろ向き解析では、ワルファリン投与群で総死亡と虚血性脳梗塞の発症リスクは有意に低く、出血性脳卒中や消化管出血の発症リスクには差がなかったとしている¹¹⁾。

こうした報告を踏まえ、いずれの学会も強いエビデンスレベルの提言を出すには至っていない。しかし、現時点では血液透析患者にワルファリン投与を推奨しないガイドラインが多い。最新の米国心臓協会(American Heart Association; AHA)ガイドラインでは、CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点以上の AF 合併末期腎不全患者では、PT-INR 2.0~3.0 にコントロールされたワルファリン投与を Class IIb としている¹²⁾。欧州心臓病学会(European Society of Cardiology; ESC)のガイドラインでは、2015 年まではビタミン K 拮抗薬(vitamin K antagonist; VKA)を推奨していたものの、それ以降はエビデンス不足として推奨治療を提言していない¹³⁾。我が国では、「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療におけるガイドライン」(日本透析医学会 2011 年)がワルファリン投与を原則禁忌とし、脳梗塞の再発予防、左房内血栓の存在、人工弁置換術後、僧帽弁狭窄症の合併などの場合に PT-INR 2.0 以下にコントロールして使用することが検討される、としている¹³⁾。日本循環器学会もこれに追従した内容となっている¹⁴⁾。

実際の臨床現場では、これらのガイドラインを踏まえ、主治医が個々の透析患者の病歴や病状を考慮し、十分なインフォームドコンセントを行った上で方針を決定しているのが現状のようである。欧州不整脈学会および透析腎移植学会が会員の循環器内科医・腎臓内科医(50 カ国, 306 人)を対象に行った合同調査では、AF 合併血液透析患者に対し、CHA₂DS₂-VASc スコアで導入を決定していると答えたのは循環器内科医 26.5%、腎臓内科医 10.2% であった一方、必要な情報提供を行い個々の患者で異なる対応をしていると答えた循環器内科医・腎臓内科医はともに半数であった¹⁴⁾。

血液透析患者における抗凝固療法について、エビデンスが観察研究のみで無作為化比較試験が存在しないことが課題となっている。現在、CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点以上の AF 合併透析患者を対象に VKA 投与に

よる塞栓症と出血合併症を比較する無作為化比較試験 (AVKDIAL 試験：2023 年終了予定) が進行中であり、結果が注目される。

2-2 DOAC

本邦を含め透析患者に対する DOAC の使用は多くの国で未承認であるが、米国ではアピキサバンのみ FDA により承認されている。透析患者を対象にワルファリンとアピキサバンを比較した研究では、アピキサバンで有意に出血合併症が少なく、通常容量のアピキサバン (10 mg/日) はワルファリンより全死亡および塞栓症を有意に減少させ、出血合併症の増加も認めなかった¹⁵⁾。アピキサバンは DOAC の中で最も腎排泄率が低く、末期腎不全患者における安全性が担保されやすいと考えられる。AHA ガイドラインでは、CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点以上の透析患者に対し、アピキサバンによる抗凝固療法をワルファリンと同様の Class IIb としている¹²⁾。海外では透析患者における DOAC を用いた臨床試験が進行中であり、結果次第では透析患者へ適応を広げる国が増えることも考えられ、今後の動向が注目される。

3 抗不整脈治療

3-1 リズムコントロールと心拍数コントロール

非透析患者では、リズムコントロールと心拍数コントロールの治療群の間に、全死亡率や脳梗塞発症率な

どの予後に差がないことが示されている¹⁶⁾。また、基礎心疾患を有する症例への不用意な I 群抗不整脈薬の使用は死亡率の上昇につながることを示されている¹⁷⁾。透析患者のエビデンスは乏しいが、血中濃度を至適に調節することが難しく副作用のリスクが高いこと、またリズムコントロールそのものが困難な症例も多いことから、抗不整脈薬の投与はより慎重であるべきであり、通常は心拍数コントロールが第一選択になるであろう。日本透析医学会ガイドラインでは、抗不整脈薬の投与が必要と判断される場合、血中濃度が定常状態に達したと考えられるタイミングで心電図と血中濃度測定を行い、安定後も定期的なモニタリングを推奨している¹³⁾。

3-2 アブレーション治療

近年、AF に対するアブレーションは広く普及し、薬物療法に代わる治療選択肢として地位を確立しつつある。多くの無作為比較試験で薬物治療より洞調律維持率が高いことが示されている。日本循環器学会のガイドラインでは、症候性 AF に対するアブレーションは抗不整脈薬に代わり第一選択になりうるとして、Class IIa に位置付けている¹⁸⁾。一方、透析患者に対するアブレーションについて検討した研究はわずかであり、多くが本邦からの報告である。

滝川らの報告では、透析患者の初回アブレーション後の洞調律維持率は、1 年 42.3%、3 年 37.6%、5 年

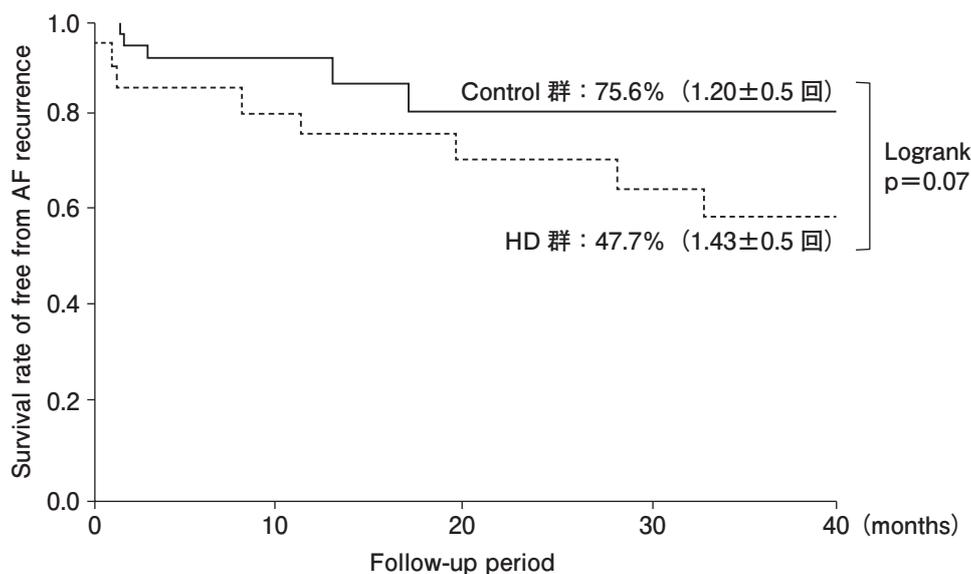


図 2 心房細動合併透析患者におけるカテーテルアブレーション後の洞調律維持率
Control 群：非透析患者，HD 群：血液透析患者
(文献 19 より引用)

19.7%であり、非透析患者（1年73.2%、3年66.8%、5年61.7%）と比べると有意に悪かった¹⁸⁾。しかし、複数回アブレーションを施行した透析患者では、5年洞調律維持率47.1%（平均1.4±0.5回施行）であったと報告している。小堀らも、透析患者におけるアブレーション後の洞調律維持率は47.7%（平均1.46±0.5回施行）と報告している（図2）¹⁹⁾。

これらの結果は、透析患者において複数回のアブレーションが必要になる可能性があるものの、半数程度で長期的な洞調律維持が可能であり、一定の有効性を示唆していると言える。さらに近年では、イリゲーションカテーテルやバルーンカテーテルなど様々な通電方式が登場しており、技術の進歩に伴った最新の報告も待たれる。透析患者を対象にしたアブレーションについてステートメントを出しているガイドラインは少ないが、自覚症状が強い、血行動態が不安定、心不全合併例など、洞調律維持が重要と判断される患者には積極的に検討されうる治療と考える。

おわりに

本稿では、血液透析患者におけるAF治療のエビデンスについて、これまで報告されている知見をもとに概説した。なお、腹膜透析例を対象とした報告が極めて少なく、血液透析例のみについて論じた。今後、無作為比較試験を含め、さらなるエビデンスの蓄積が望まれるとともに、個々の患者の病態や塞栓症・出血リスクを踏まえた治療選択を行っていくため、透析医と循環器内科医の連携が求められる。

COI：開示すべきCOIはありません

文 献

- 1) Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. : Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease : A meta-analysis of observational studies. *Chest* 2016; 149 : 951-959.
- 2) Providência R, Marijon E, Boveda S, et al. : Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114 : 646-653.
- 3) Kimachi M, Fukukawa T, Kimachi K, et al. : Direct oral anti-coagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic

- kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11) : CD011373.
- 4) Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. : Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77 : 1098-1106.
- 5) Zimmerman D, Sood M, Rigatto C, et al. : Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 3816-3822.
- 6) Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, et al. : Clinical characteristics of hemodialysis patients with atrial fibrillation : the RAKUEN (Registry of atrial fibrillation in chronic kidney disease under hemodialysis from Niigata) study. *Journal of Cardiology* 2016; 68 : 148-155.
- 7) Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, et al. : Risk factors of ischemic stroke and subsequent outcome in patients receiving hemodialysis. *Stroke* 2015; 46 : 2477-2481.
- 8) Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. : Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014; 11 (10) : 1752-1759.
- 9) Shah M, Tosadok AM, Jackevicius AC, et al. : Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129 : 1196-1203.
- 10) Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, et al. : Atrial Fibrillation Had Less Impact on the Risk of Ischemic Stroke in Non-anticoagulated Patients Undergoing Hemodialysis : Insight from the RAKUEN study. *Intern Med* 2018; 57(16) : 2295-2300.
- 11) Kai B, Bogorad Y, Nguyen NL, et al. : Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14 : 645-651.
- 12) January CT, Wann LS, Calkins H, et al. : 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140(2) : e125-e151.
- 13) 「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」作成委員会編：血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン。透析会誌 2011; 44 : 337-425.
- 14) Potpara T, Ferro C, Lip YHG, et al. : Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice : a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace* 2020; 22(3) : 496-505.
- 15) Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. : Outcomes associated

- with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138 : 1519-1529.
- 16) Gelder I, Hagens EV, Bosker AH, et al. : A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *Engl J Med* 2002; 347(23) : 1834-1840.
- 17) Echt DS, Libson PR, Mitchell LB, et al. : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Engl J Med* 1991; 324(12) : 781-788.
- 18) Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, et al. : The impact of hemodialysis on the outcomes of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16(3) : 327-334.
- 19) 小堀敦志, 高橋 淳, 桑原大志, 他 : 慢性維持透析患者における心房細動カテーテルアブレーション治療. *心電図* 2012; 32 : 333-339.

参考 URL

- ‡1) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 「2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.」 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612> (2020/12/28)
- ‡2) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「不整脈薬物治療ガイドライン 2020 改訂版」 https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf (2020/12/28)
- ‡3) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「不整脈非薬物治療ガイドライン 2018 改訂版」 https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf (2020/12/28)