

心房細動患者における高血圧の意義と抗凝固療法中の血圧管理の重要性

小谷英太郎¹ 赤尾 昌治² 清水 渉³¹日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科²国立病院機構京都医療センター循環器内科³日本医科大学循環器内科学

Impact of Hypertension in Patients with Atrial Fibrillation and Importance of Blood Pressure Management during Anticoagulation Therapy

Eitaro Kodani¹, Masaharu Akao² and Wataru Shimizu³¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, Tokyo, Japan²Department of Cardiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan³Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Abstract

Hypertension is a well-known risk factor for cardiovascular diseases. In addition, since hypertension is associated with the development of electrical and structural remodeling of atrial myocardium, control of blood pressure (BP) is important to prevent new-onset atrial fibrillation (AF). In patients presenting with AF during anticoagulation therapy, hypertension is a risk factor for both thromboembolism and hemorrhagic complications, especially intracranial hemorrhage (ICH). Therefore, strict BP control is required to reduce, or at least not to increase, the risk of both events. In the Japanese Guidelines for the Management of Hypertension 2014 (JSH2014), a BP of less than 130/80 mmHg is currently recommended to reduce the risk of ICH, based on the results of the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) study. However, because the BAT study was observational and included patients without AF, a true appropriate target BP for patients with AF during anticoagulation therapy remains uncertain. Therefore, we have reviewed the influence of hypertension and BP control on adverse outcomes in the subanalyses of the J-RHYTHM Registry, the Fushimi AF Registry, and the phase III clinical trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). In the J-RHYTHM Registry, hypertension was an independent risk factor for major hemorrhage (hazard ratio [HR] 1.52, 95% confidence interval [CI] 1.05~2.21). The BP at baseline was not associated with any event, whereas the highest quartile of systolic BP (≥ 136 mmHg) at the time closest to the event or at the end of the follow-up was significantly associated with the incidence of thromboembolism (odds ratio [OR] 2.88, 95% CI 1.75~4.74) and major hemorrhage (OR 1.61, 95% CI 1.02~2.53). In the Fushimi AF Registry, although hypertension was not a significant risk for any event, the incidence of stroke/systemic embolism (SE) and major bleeding was significantly higher in patients with uncontrolled hypertension (systolic BP ≥ 150 mmHg) than in those without hypertension (HR 1.74, 95% CI 1.08~2.53 for stroke/SE; HR 2.01, 95% CI 1.21~3.23 for major bleeding). In the phase III trials of NOACs, hypertension was significantly associated with major hemorrhage in the RE-LY trial and with stroke/SE in the ROCKET-AF and ARISTOTLE trials. Although no specific target BP could be determined from these studies, it is consistent that the incidence rates were higher in patients with uncontrolled hypertension than in those with controlled BP or without hypertension. A decrease in the risk of adverse events can be expected if BP is appropriately controlled in patients with AF during anticoagulation therapy.

(日本医科大学医学雑誌 2019; 15: 12-23)

Key words: hypertension, atrial fibrillation, anticoagulation, thromboembolism, hemorrhage

Correspondence to Eitaro Kodani, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Cardiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: kodani@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

(心房細動の発症リスクとしての高血圧)

わが国の高血圧性疾患の総患者数（継続的な治療を受けていると推測される患者数）は、厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の平成26年調査¹によると、1,010万8,000人と報告されているが、未受診者も含めると4,000万人以上と推算されている。高血圧は、心血管疾患の危険因子として古くから知られており、わが国で、成人男性3,779例を対象に実施された疫学研究NIPPON DATA80では、全年齢層において、上昇した収縮期血圧が心血管死亡の独立危険因子であることが示されている²。一方、心房細動は、年齢とともにその発症率、有病率が上昇し、有病者数は、2050年にはわが国でも100万人以上に達すると推算されている³。高血圧は、心房細動の発症に関与するとされる交感神経過緊張、内皮機能障害、動脈ステイフネスと関連し⁴、心房筋の電気的あるいは構造的リモデリングを助長するため、心房細動の発症に対

する危険因子としても重要である。

米国のFramingham Heart Studyでは、心房細動がない男性2,090例、女性2,641例（55～94歳）のうち、38年の追跡期間に、男性226例、女性244例に心房細動が新規に発症し、その有意な危険因子として、年齢、高血圧、糖尿病、心不全、弁膜症、心筋梗塞（男性のみ）が検出されている（Fig.1）⁵。Women's Health Studyでは、34,221例の女性を12.4年間追跡し、644例に新規心房細動が発症し、収縮期血圧130 mmHg以上の群で有意に高頻度であった⁶。わが国の疫学研究のひとつである吹田研究においても、心房細動がない6,898例（30～79歳）で、観察期間（95,180人・年）に311例の新規心房細動発症があり、収縮期血圧 ≥ 140 mmHgが有意な危険因子として検出されている⁷。逆に、心房細動症例の側から見ると、約60%に高血圧の合併があり⁸、心房細動の背景因子としては最も多く重要である^{9,10}。降圧目標値を収縮期血圧140 mmHg未満、または130 mmHg未満に無作為に設定し、アウトカムを比較したCardio-Sis研究では、収縮期血圧130 mmHg未満の群で新規の心房細動発

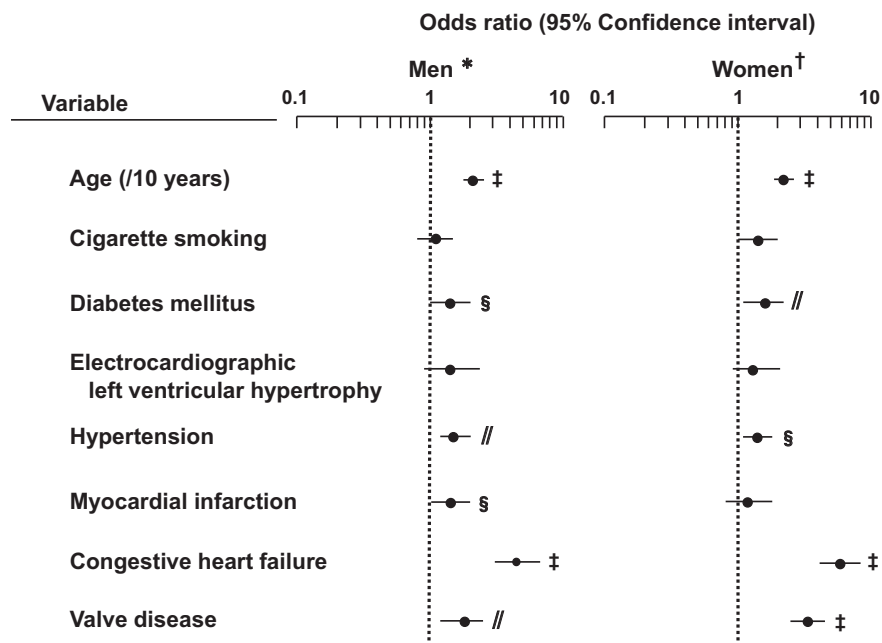


Fig. 1 Risk factors for new-onset atrial fibrillation (The Framingham Heart Study) Multivariable risk of developing incident atrial fibrillation (2-year pooled logistic regression)

* Atrial fibrillation was diagnosed in 226 men in 16,529 follow-up person-examinations.

† Atrial fibrillation was diagnosed in 244 women in 23,763 follow-up person-examinations.

§ P<0.05, // P<0.01, ‡ P<0.0001

(Produced from Benjamin et al. JAMA 271: 840-844, 1994)

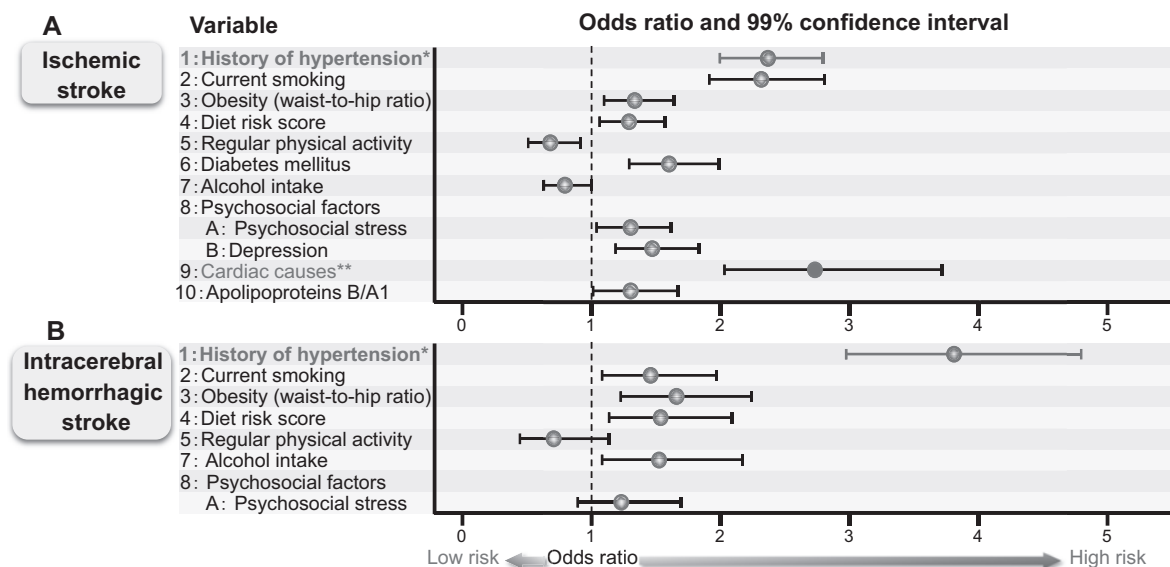


Fig. 2 Risk factors for stroke (The INTERSTROKE study)

A standardized case-control study in 22 countries worldwide. Cases were 3,000 patients with acute first stroke (within 5 days of symptoms onset and 72 h of hospital admission).

A: Ischemic stroke

B: Intracerebral hemorrhagic stroke

Variables 1 ~ 9 were selected by multivariate model using all variables.

* History of hypertension was self-reported.

** Cardiac causes included atrial fibrillation, atrial flutter, history of myocardial infarction, rheumatic valvular disease, and prosthetic valve.

(Produced from O'Donnell et al. Lancet 376: 112-123, 2010)

症率が有意に低率であった (ハザード比 [HR] 0.46, 95% 信頼区間 [CI] 0.22~0.98)¹¹. 一方, 一般住民 1,332 例を用いた症例対照研究では, 収縮期血圧 120 mmHg 未満の群は 120~129 mmHg の群に比べ心房細動発症率がむしろ高率 (オッズ比 [OR] 1.99, 95%CI 1.10~3.62) で J カーブを認めていた¹². しかし, 収縮期血圧 120 mmHg 以上の例では, 収縮期血圧 14 mmHg の上昇が 33% の心房細動発症リスク上昇に関与していた¹². これらより, 血圧の管理が心房細動発症予防の観点から重要であることは異論がないと思われるが, 血圧値が lower the better かははまだ議論の余地がある.

1. 心原性塞栓症の発症リスクとしての高血圧

高血圧が脳卒中の危険因子であることはよく知られている. 世界 22 カ国において初回脳卒中発症患者 (発症 5 日, 入院 72 時間以内) 3,000 名を対象にした INTERSTROKE 研究¹³では, 自己申告による高血圧の既往は, 全脳卒中 (脳梗塞および脳出血) に対する最も強力な危険因子であった (OR 2.64, 99%CI 2.26~3.08)¹³. 脳梗塞 (虚血性脳卒中) に限ると, 高血圧は,

心臓要因 (心房細動, 心房粗動, 心筋梗塞の既往, リウマチ性弁膜疾患, または人工心臓弁を含む; OR 2.74, 99%CI 2.03~3.72) に次いで強力な因子であった (OR 2.37, 99%CI 2.00~2.79) (Fig.2A)¹³. 自己申告の高血圧既往に血圧 >160/90 mmHg を加えると, 更に強力な危険因子であった (OR 2.64, 99%CI 2.26~3.08)¹³. 高血圧は, 非弁膜症性心房細動における心原性脳梗塞発症のリスク評価スコアのひとつである CHADS₂スコア¹⁴ (心不全, 高血圧, 年齢 ≥75 歳, 糖尿病 [各 1 点], 脳卒中または一過性脳虚血発作 [TIA] [2 点]) に構成因子として含まれており, CHADS₂スコアは, わが国の「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版)」¹⁵ (以下ガイドライン) にも採用されている.

わが国の代表的な 3 つの心房細動レジストリ研究 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database) の統合解析¹⁶では, 日本人の抗凝固療法未施行例の虚血性脳卒中の発症リスクは, 年齢 ≥75 歳, 脳卒中/TIA の既往に加え, 高血圧が有意な因子として検出された (Table 1). 一方, 抗凝固薬 (ワルファリン) が 86.5% の例に投与されていた J-RHYTHM Registry (全国 158 の循環器基幹施設によ

る心房細動の登録研究¹⁷のサブ解析¹⁸では、高血圧(定義に既往や治療中を含む)および登録時血圧は血栓塞栓症の有意な危険因子とはならなかった(**Table 2**)。3レジストリの統合解析¹⁶とは一見異なる結果であるが、J-RHYTHM Registryでは、94.8%の症例に何らかの降圧薬(心不全予防目的も含む)が投与されており、登録時の収縮期血圧は、高血圧群においても130 mmHg未満にコントロールされていたことが一因と考えられる(**Table 3**)¹⁸。J-RHYTHM Registryのサブ解析¹⁸では、高血圧の有無、登録時血圧の4分位の

ほかに、イベント直近血圧の4分位によるイベント率評価を行っており、最大4分位(収縮期血圧 \geq 136 mmHg, 拡張期血圧 \geq 80 mmHg)の群では、血栓塞栓症は有意に高率であった(収縮期 OR 2.88, 95%CI 1.75~4.74 (**Fig.3**), 拡張期 OR 2.09, 95%CI 1.29~3.38)¹⁸。同様に、Fushimi AF Registry(京都市伏見区の一般医を含む心房細動症例の登録研究)¹⁹のサブ解析²⁰でも、登録時の平均血圧は高血圧群においても128.2/71.5 mmHgであり、高血圧(治療中を含む)は、血栓塞栓症の有意な危険因子とはならなかった。しかし、登録時収縮期血圧 \geq 150 mmHgのコントロール不良群では、脳卒中/全身塞栓症が有意に高率であり(**Fig.4A**)、高血圧群でも良好にコントロールされた例では高血圧がない群と比べイベント率は同等であったことが報告されている²⁰。これらは、介入可能な血圧を管理することにより血栓塞栓症のリスクを低減できる可能性を示唆しており、定義に既往や治療中を含む“高血圧”のリスク評価には、血圧のコントロール状況を考慮する必要があることを示している。

2. 出血合併症のリスクとしての高血圧

高血圧は出血性脳卒中の明らかな危険因子である²¹。INTERSTROKE研究¹³では、自己申告による高血圧の既往は、脳出血(出血性脳卒中)に対する最も強力な危険因子であった(OR 3.80, 99%CI 2.96~4.78)(**Fig.2B**)¹³。高血圧は、心房細動における出血合併症のリスク評価スコアのひとつであるHAS-BLEDスコア²²(高血圧[収縮期血圧 $>$ 160 mmHg]、肝・腎機能

Table 1 Risk factors for ischemic stroke (Multivariate Cox regression model)

Variable	HR	95% CI
Age		
<65 years	Reference	-
65 ~ 74 years	1.12	0.53 ~ 2.37
\geq 75 years	2.31	1.18 ~ 4.52
Women	1.07	0.65 ~ 1.76
Hypertension	1.69	1.01 ~ 2.86
Diabetes mellitus	1.18	0.64 ~ 2.15
Cerebral infarction or TIA	3.25	1.86 ~ 5.67
Heart failure	0.86	0.45 ~ 1.65
Coronary artery disease	0.52	0.45 ~ 1.65
Antiplatelet use	1.42	0.86 ~ 2.32

In 3,588 Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy in the pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TIA, transient ischemic attack.

(Cited from Suzuki et al. Circ J 79: 432-438, 2015)

Table 2 Risk factors for thromboembolism and major hemorrhage (Multivariate Cox proportional hazard model)

Variable	Thromboembolism		Major hemorrhage	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Heart failure	1.10 (0.75 ~ 1.63)	0.621	1.60 (1.14 ~ 2.26)	0.007
Hypertension	1.05 (0.73 ~ 1.52)	0.787	1.52 (1.05 ~ 2.21)	0.027
Age (\geq 75 years)	2.80 (1.69 ~ 4.64)	$<$ 0.001	2.52 (1.53 ~ 4.14)	$<$ 0.001
Diabetes mellitus	1.27 (0.83 ~ 1.95)	0.275	1.14 (0.76 ~ 1.70)	0.525
Stroke/TIA	1.82 (1.19 ~ 2.79)	0.006	1.49 (0.99 ~ 2.23)	0.055
Coronary artery disease	0.92 (0.52 ~ 1.63)	0.771	1.16 (0.71 ~ 1.90)	0.556
Age (65 ~ 74 years)	1.31 (0.76 ~ 2.26)	0.329	1.46 (0.87 ~ 2.46)	0.154
Sex, female	0.77 (0.52 ~ 1.16)	0.210	0.61 (0.40 ~ 0.91)	0.016
Warfarin use	0.44 (0.28 ~ 0.68)	$<$ 0.001	2.31 (1.11 ~ 4.82)	0.025
Antiplatelet use	1.08 (0.71 ~ 1.64)	0.720	1.32 (0.89 ~ 1.96)	0.167

In 7,406 Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in the J-RHYTHM Registry (86.5% of patients received anticoagulation therapy with warfarin).

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TIA, transient ischemic attack.

(Cited from Kodani et al. J Am Heart Assoc. 2016; 5: e004075 doi: 10.1161/JAHA.116.004075)

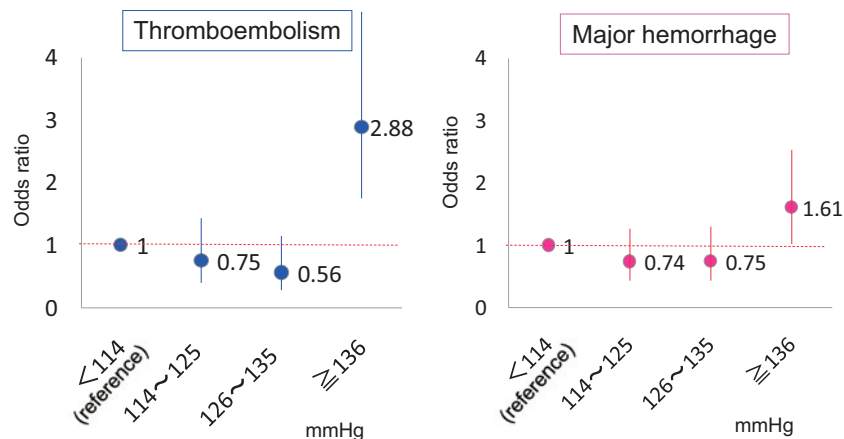


Fig. 3 Event risk in each quartile of systolic blood pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation (The J-RHYTHM Registry)

In 7,406 Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in the J-RHYTHM Registry (86.5% of patients received anticoagulation therapy with warfarin). Values of blood pressure were at the closest time of event or at the end of follow-up. Odds ratio were adjusted for the components of the CHA₂DS₂-VASc score, warfarin use, and antiplatelet use in multivariate logistic regression analysis.

(Produced from Kodani et al. J Am Heart Assoc 2016; 5: e004075 doi: 10.1161/JAHA.116.004075)

障害 [各1点], 脳卒中, 出血 [出血の既往, 出血性素因, 貧血], INRコントロール不良 [Time in therapeutic range²³<60%], 高齢者 [>65歳], 薬物/アルコール常用 [各1点]) に構成因子として含まれる。ただし, HAS-BLEDスコアにおける“高血圧”は血圧コントロール不良な高血圧 (収縮期血圧>160 mmHg) を意味し, CHADS₂スコア¹⁴の高血圧とは定義が異なることは留意すべき点である。われわれが, 以前に調査した自施設の抗凝固薬 (ワルファリン) 使用例 (非心房細動症例を含む) において, 出血合併症に対する有意な危険因子は, 女性 (OR 3.51), アスピリンの併用 (OR 3.38) に次いで高血圧 (OR 2.74) であった²⁴。

抗血栓薬使用例において, 高血圧, あるいは血圧コントロール状況が脳出血に与える影響については, わが国の Cilostazol Stroke Prevention Study 2 (CSPS 2) 研究のサブ解析²⁵や, Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) 研究 (脳血管疾患または心血管疾患のために抗血小板薬またはワルファリンを服用中の4,009例を対象とした多施設前向き研究)²⁶で示されている。CSPS 2研究では, 脳梗塞既往がある2,672例をシロスタゾール単剤群とアスピリン単剤群に無作為割り付けし, アスピリン単剤群の収縮期血圧140 mmHg以上の例で脳出血が増加傾向にあった (OR 1.44, 95%CI 0.92~2.25)²⁵。BAT研究で

は, 抗血栓薬療法中の血圧上昇は頭蓋内出血の発症と関連し, 登録時血圧より, 追跡期間中の平均血圧, および最終受診時の血圧でその関連が顕著であった (Fig.5)²⁶。また, 受信者操作特性 (ROC) 曲線を用いた解析から頭蓋内出血発症のカットオフ値は130/81 mmHgであった²⁶。これらの研究は心房細動ではない例も含まれていたが, 非弁膜症性心房細動を対象としたJ-RHYTHM Registryのサブ解析¹⁸では, 高血圧 (既往や治療中を含む) は, 抗血栓薬の使用を含めた交絡因子を調整後も大出血に対する有意な危険因子であった (HR 1.52, 95%CI 1.05~2.21)。一方, 登録時血圧の4分位では, いずれの分位も大出血リスクの上昇を認めず, イベント直近血圧の4分位では, 最大分位 (収縮期血圧≥136 mmHg) の群で, 大出血が有意に高率であった (OR 1.61, 95%CI 1.02~2.53) (Fig.3)。また, 頭蓋内出血は, 抗血小板薬の使用を含む HAS-BLEDスコアの構成因子で調整後も, 収縮期血圧≥136 mmHgの群で有意に高率であった (OR 4.55, 95%CI 1.89~10.96)¹⁸。登録時血圧が大きな影響を与えていないことは, BAT研究とも共通する結果である。Fushimi AF Registryのサブ解析²⁰では, 登録時血圧であっても収縮期血圧150 mmHg以上のコントロール不良例では, 大出血, および出血性脳卒中の発症が有意に高率であり, 良好にコントロールされた高血圧群では高血圧がない群と比べイベント率は同等であっ

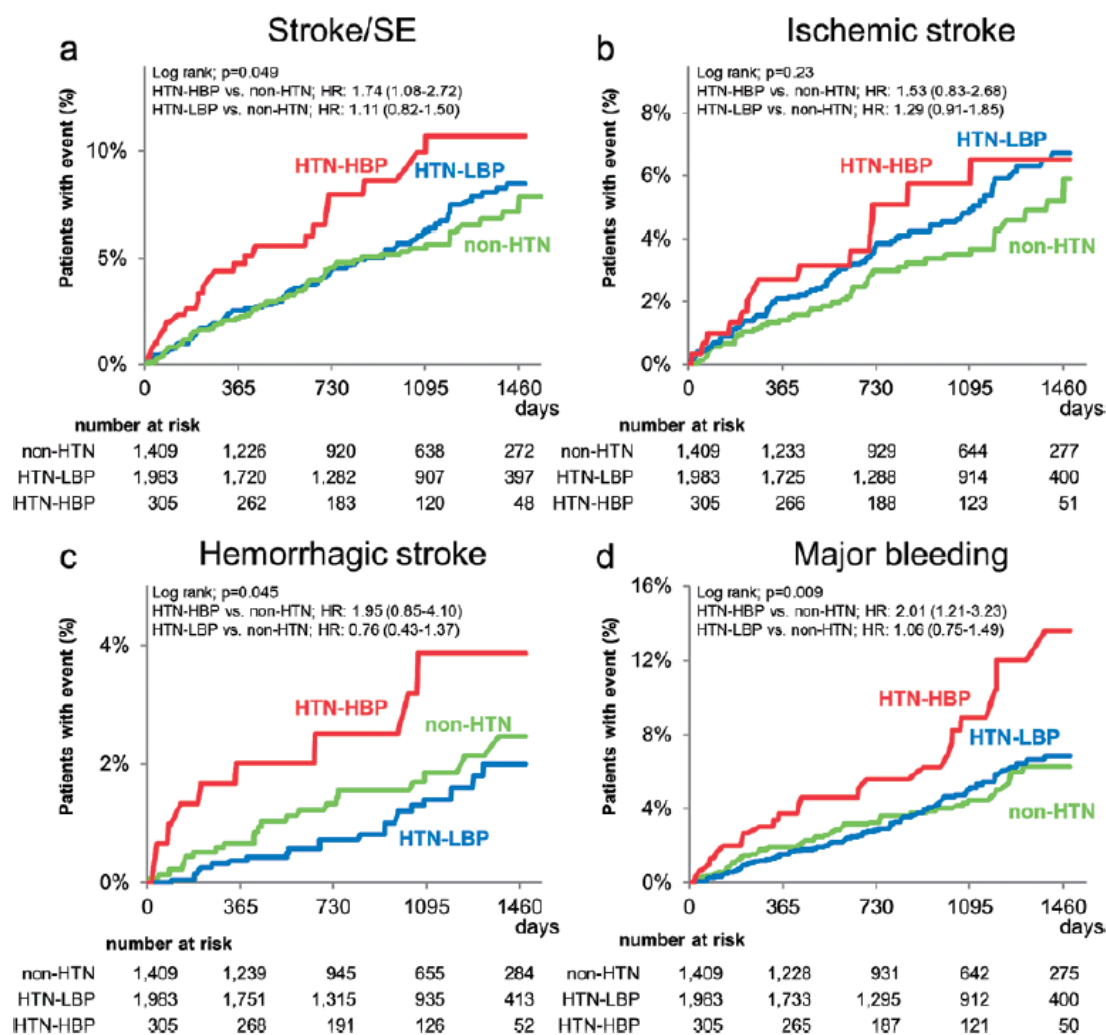


Fig. 4 Kaplan-Meier curves for cumulative event rates in each systolic blood pressure level in patients with atrial fibrillation (The Fushimi AF Registry)

In 3,713 Japanese patients with atrial fibrillation in the Fushimi AF Registry. Values of blood pressure were at the time of enrollment.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HTN-HBP, hypertension with high blood pressure (systolic blood pressure ≥ 150 mmHg); HTN-LBP, hypertension with low blood pressure (systolic blood pressure < 150 mmHg); non-HTN, absence of hypertension.

(Cited from Ishii et al. Am J Hypertens 30: 1073-1082, 2017)

たことが報告されている (Fig.4C, 4D)²⁰。これらは、コントロール不良な高血圧は、抗血栓薬の併用とともに独立した出血合併症の危険因子であり、介入可能な血圧を管理することにより大出血のリスクを低減できる可能性を示唆している。

わが国のガイドライン¹⁵においても、注目される重大な出血関連因子として、75歳以上の高齢、50kg以下の低体重、クレアチンクリアランス 50 mL/min以下の腎機能障害、および抗血小板薬の併用が挙げられており、さらに、頭蓋内出血を避けるために介入可能な方法として、頭蓋内出血発症率の低い非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (NOAC) の選択、血圧の十分なコントロール、血糖の十分なコントロール、禁煙、

アルコール摂取過多の回避、および抗血小板薬の併用を避けることが記されている。

3. 抗凝固療法中の心房細動症例の降圧目標値

心房細動症例では、心原性塞栓症の予防のために、血栓塞栓症のリスク (CHADS₂スコア¹⁴など) と出血のリスク (HAS-BLEDスコア²²など) を勘案して抗凝固療法が実施される。高血圧、とくにコントロール不良な高血圧は、抗凝固療法中の心房細動症例において、血栓塞栓症と大出血 (特に脳出血) の両者に対して危険因子となることから^{18,20}、厳格な血圧管理が求められる。その降圧目標値は、高血圧治療ガイドライ

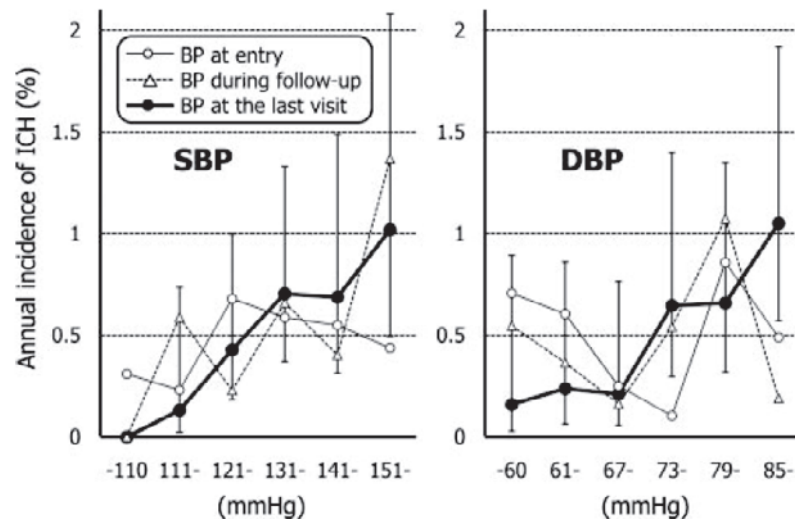


Fig. 5 Annual incidence of intracranial hemorrhage in each systolic blood pressure level (The BAT study)

In 4,009 Japanese patients receiving antithrombotic drugs (antiplatelet and/or warfarin). Bars indicate 95% confidence interval for BP at the last clinic visit. BP during follow-up means average BP levels of all the follow-up measurements except for the levels at entry and at the last visit.

ICH, intracranial hemorrhage; BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

(Cited from Toyoda et al. Stroke 41: 1440-1444, 2010)

ン 2014 年版 (JSH2014)²⁷では、「可能であれば 130/80 mmHg 未満を目指して、慎重にさらなる降圧をはかることが望ましい。」と記載されている。この降圧目標値は、前述の BAT 研究²⁶の結果に基づいているが (Fig.5), BAT 研究は、対象が脳梗塞の二次予防例で心房細動以外の例も含まれること、観察研究でありランダム化比較試験 (RCT) がなされていないことから、この目標値 (130/80 mmHg 未満) が抗凝固療法中の心房細動症例に対しても適切であるかは現時点では明確な答えがない。

降圧目標値設定の一助となる情報として、海外からは、Ximelagatran (発売に至らなかった最初の NOAC) とワルファリンを用いた Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation (SPORTIF) III/V の血圧サブ解析²⁸より、収縮期血圧 140 mmHg 以上で脳卒中/全身塞栓症の発症が増加することが示されている (HR 1.83, 95%CI 1.22~2.74) (Fig.6)。拡張期血圧に関しては、7つの前向き試験のメタ解析から、脳卒中発症リスクと正相関することが示されているが²⁹、SPORTIF III/V の血圧サブ解析²⁸では、有意なリスク上昇はなかった。降圧薬治療によるイベント抑制効果は、収縮期血圧の低下による影響が大きいとされている³⁰。その後、各 NOAC の第 III

相試験 (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) の血圧サブ解析³¹⁻³³が発表になっており (Table 3), 高血圧は、RE-LY³¹では大出血に対し、ROCKET-AF³²と ARISTOTLE³³では脳卒中/全身塞栓症に対し有意な因子であった (Table 4)。しかし、各試験の患者背景、血栓症および出血リスク、血圧値による群分けの方法が異なっており、降圧目標値までは言及されていない³¹⁻³³。わが国の J-RHYTHM Registry のサブ解析¹⁸では、イベント直近の収縮期血圧 ≥ 136 mmHg が、いずれのイベントに対しても有意な危険因子であった。また、ROC 曲線解析から求めた血栓塞栓症、大出血、頭蓋内出血発症に対する血圧のカットオフ値は、各々、137/79 mmHg, 130/73 mmHg, 138/78 mmHg であった¹⁸。一方、Fushimi AF Registry のサブ解析²⁰では、登録時収縮期血圧 ≥ 150 mmHg が有意な因子であった。両試験とも、血圧管理が良好な例のイベント発症は低率であり、改めて、抗凝固療法中の血圧管理の重要性が、わが国のデータからも示されている。

4. NOAC 第 III 相試験の血圧サブ解析

各 NOAC の第 III 相試験の血圧サブ解析^{28,31-33}、および、参考にわが国の J-RHYTHM Registry¹⁸と Fushimi

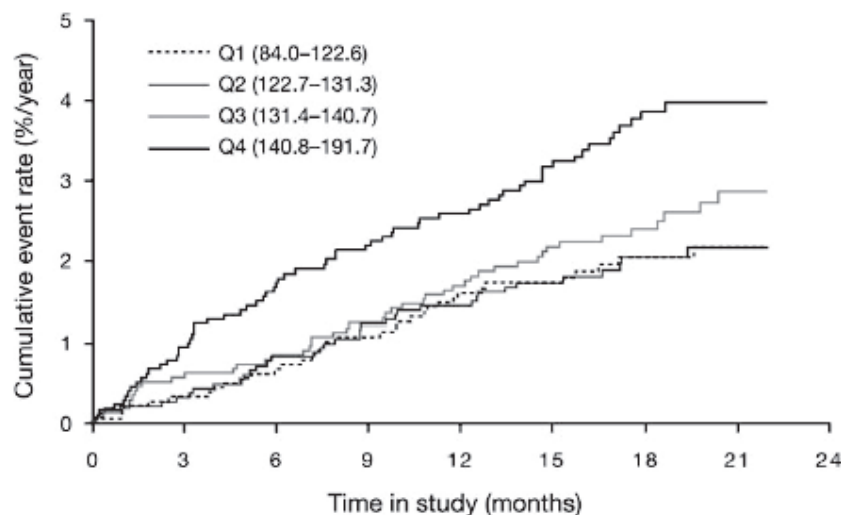


Fig. 6 Kaplan-Meier curves for cumulative event rates of stroke/systemic embolism in each quartile of mean systolic blood pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation (The SPORTIF III/V)

In 7,329 patients with non-valvular atrial fibrillation receiving ximelagatran or warfarin. Q1 ~ Q4 were quartiles of mean systolic blood pressure measured at 6.5 ± 1.5 times during the studies. Hazard ratio of Q4 was 1.83 (95% confidence interval 1.22 ~ 2.74).

(Cited from Lip et al: Eur Heart J: 28, 752-759, 2007)

AF Registry²⁰の血圧サブ解析の背景 (Table 3) と結果 (Table 4) を一覽に示す。いずれの試験も、平均的には血圧のコントロールが良好であったことは共通している。

(1) SPORTIF III/V (Ximelagatran)²⁸

このサブ解析では、血圧値に観察期間中の測定値 (6.5 ± 1.5 回) の平均値を採用しているのが特徴である。高血圧の有無による比較はなされておらず、血圧の4分位、および連続変数として、脳卒中/全身性塞栓症と大出血について評価が行われている。収縮期血圧の最大4分位 (140.7~191.7 mmHg) の群では、脳卒中/全身性塞栓症が有意に高率 (HR 1.83, 95%CI 1.22~2.74) であったが (Fig.7), 大出血に関しては有意なリスクの上昇は見られなかった²⁸。

(2) RE-LY (Dabigatran)³¹

このサブ解析では、登録時の血圧値のみを用いており、J-RHYTHM Registryのサブ解析¹⁸と同様、高血圧は、脳卒中/全身性塞栓症に対しては有意な因子にならず、大出血に対して有意な因子であった (HR 1.25, 95%CI 1.06~1.46)。血圧値を連続変数として解析した場合は、平均血圧あるいは収縮期血圧の10 mmHg上昇が、6~7%の脳卒中/全身性塞栓症のリスク上昇に関与していた³¹。

(3) ROCKET-AF (Rivaroxaban)³²

このサブ解析は、高血圧群をコントロール良好 (収縮期血圧 < 140 mmHg) 群と不良 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg) 群に分けていることが特徴で、コントロール不良群と高血圧がない群を比較すると、コントロール不良群の脳卒中/全身性塞栓症の発症は高率であった (HR 1.42, 95%CI 1.03~1.95)。大出血に対しては有意なリスクの上昇を認めなかったが、コントロール不良群から更に収縮期血圧 ≥ 160 mmHgの例を分けると、出血性脳卒中の発症が高率であった (Fig.7)³²。

(4) ARISTOTLE (Apixaban)³³

このサブ解析では、高血圧の既往と登録時の血圧 $\geq 140/90$ mmHgを別々に解析していることが特徴である。いずれも、脳卒中/全身性塞栓症に対して有意な因子となっていた。また、観察期間中のいずれかの時期に血圧 $140/90$ mmHg以上の上昇があった例では、脳卒中/全身性塞栓症 (HR 1.53, 95%CI 1.25~1.86)、出血性脳卒中 (HR 1.85, 95%CI 1.26~1.72) だけでなく、虚血性脳卒中 (HR 1.50, 95%CI 1.18~1.90) に対しても有意なリスクの上昇を認めた³³。

(5) ENGAGE-AF TIMI-48 (Edoxaban)

ENGAGE-AF TIMI-48では、約94%の症例に高血圧が併存しており³⁴、NOACの第III相試験の中では

Table 3 Characteristics of subanalyses on blood pressure in the phase III clinical trials of NOACs, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry

	SPORTIF III/V ²⁸⁾	RE-LY ³¹⁾	ROCKET-AF ³²⁾	ARISTOTLE ³³⁾	J-RHYTHM Registry ¹⁸⁾	Fushimi AF Registry ²⁰⁾
Publication (journal, year, volume, pages)	Eur Heart J 2007 28, 752-9	Am J Cardiol 2015 116, 1204-9	Am Heart J 2016 178, 74-84	JAHA 2016 4, e002015	JAHA 2016 5, e004075	Am J Hypertens 2007 30, 1073-82
Anticoagulants	Ximelagatran Warfarin	Dabigatran Warfarin	Rivaroxaban Warfarin	Apixaban Warfarin	Warfarin (86.5%)	Warfarin dominant A few NOACs
Number of subjects	7,329	18,113	14,256	18,201	7,406	3,713
Hypertension (HT), %	76.7%	78.9%	HT 90.5% HTc 55.8% HTuc 34.6%	hHT 87.5% bHT 43%	60.5%	62.1%
Evaluation of blood pressure (BP)	Mean BP of 6.5 ± 1.5 times during follow-up period	At enrollment	At enrollment	1) At enrollment 2) At any point during the trial	1) At enrollment 2) At event or end of follow-up	At enrollment
Systolic blood pressure (SBP), mmHg	131.8 ± 13.6	HT + : 132.6 ± 17.6 HT - : 124.8 ± 16.7	HTuc: 146 HTc: 125 HT - : 120	hHT + : 130 hHT - : 122	All: 126.0 ± 16.2 HT + : 129.8 ± 15.9 HT - : 120.1 ± 14.8	HT + : 128.2 ± 19.1 HT - : 119.0 ± 17.6
Diastolic blood pressure (DBP), mmHg	77.5 ± 7.9	HT + : 77.7 ± 10.6 HT - : 74.6 ± 10.0	HTuc: 86 HTc: 78 HT - : 76	hHT + : 80 hHT - : 75	All: 73.5 ± 17.0 HT + : 75.1 ± 19.9 HT - : 71.1 ± 10.5	HT + : 71.5 ± 12.9 HT - : 69.0 ± 12.5
Grouping	SBP quartiles, mmHg Q1: 84.0 ~ 122.6 Q2: 122.7 ~ 131.3 Q3: 131.4 ~ 140.7 Q4: 140.8 ~ 191.7	Presence of HT (HT + /HT -)	Presence and control of HT* (HTc/HTuc/HT -)	1) History of HT (hHT + /hHT -) 2) HBP at baseline** (bHBP + /bHBP -)	1) Presence of HT (HT + /HT -) 2) BP quartiles at enrollment (Q1 ~ Q4) 3) BP quartiles at event or end (Q1 ~ Q4)	Presence of HT (HT + /HT -) 2 subgroups of HT + *** (HT + HBP/HT + LBP)

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

* HTc, controlled hypertension (SBP < 140 mmHg); HTuc, uncontrolled hypertension (SBP ≥ 140 mmHg)

** bHBP, high blood pressure at baseline (SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg at baseline)

*** HT + HBP, hypertension with high blood pressure (SBP ≥ 150 mmHg); HT + LBP, hypertension with low blood pressure (SBP < 150 mmHg)

Table 4 Results of subanalyses on blood pressure in the phase III clinical trials of NAOcs, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry

	SPORTIF III/V ²⁸⁾	RE-LY ³¹⁾	ROCKET-AF ³²⁾	ARISTOTLE ³³⁾	J-RHYTHM Registry ¹⁸⁾	Fushimi AF Registry ²⁰⁾
Endpoints	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) All-cause death	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) ICH 4) All-cause death	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) ICH 4) All-cause death	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) Hemorrhagic stroke 4) All-cause death	1) Thromboembolism (Ischemic stroke/TIA/SE) 2) Major hemorrhage 3) ICH	1) Stroke/SE 2) Ischemic stroke 3) Hemorrhagic stroke 4) Major hemorrhage
HR (95% CI) in the presence of HT	NE	(HT + vs. HT -) 1) 1.14 (0.92 ~ 1.42) 2) 1.25 (1.06 ~ 1.46) * 3) 1.46 (0.91 ~ 2.36) 4) 0.90 (0.79 ~ 1.02)	(HT ^{uc} vs. HT -) 1) 1.42 (1.03 ~ 1.95) * 2) 1.00 (0.77 ~ 1.30) 3) 1.34 (0.73 ~ 2.46) 4) 0.82 (0.66 ~ 1.02)	(hHT + vs. hHT -) 1) 1.33 (1.00 ~ 1.76) * 2) 0.82 (0.67 ~ 1.01) 3) 1.59 (0.87 ~ 2.91) 4) 0.73 (0.61 ~ 0.88)	(HT + vs. HT -) 1) 1.05 (0.73 ~ 1.52) 2) 1.52 (1.05 ~ 2.21) *	(HT + vs. HT -) 1) 1.19 (0.89 ~ 1.60) 2) 1.32 (0.94 ~ 1.89) 3) 0.91 (0.54 ~ 1.59) 4) 1.32 (0.94 ~ 1.89)
HR (95% CI) in groups	(Q4 vs. Q1) 1) 1.83 (1.22 ~ 2.74) * 2) 0.91 (0.63 ~ 1.32) 3) 0.64 (0.49 ~ 0.83) *	NE	NE	(SBP ≥ 140/90 mmHg at any point) 1) 1.53 (1.25 ~ 1.86) * 2) 1.12 (0.95 ~ 1.33) 3) 1.85 (1.26 ~ 2.72) * 4) 0.99 (0.86 ~ 1.14)	(Q4 vs. Q1 at enrollment) 1) 0.86 (0.59 ~ 1.57) 2) 1.37 (0.87 ~ 2.18)	(HT + HBP vs. HT -) 1) 1.74 (1.08 ~ 2.72) * 2) 1.53 (0.83 ~ 2.68) 3) 1.95 (0.85 ~ 1.37) 4) 2.01 (1.21 ~ 3.23) *
HR (95% CI) in analysis as continuous variable	SBP /1 mmHg 1) 1.019 (1.009 ~ 1.030) * 2) 1.000 (0.990 ~ 1.011) 3) 1.017 (1.013 ~ 1.021) *	SBP /10 mmHg 1) 1.06 ~ 1.07 * 2) 1.00 (0.96 ~ 1.04) 3) 0.98 (0.86 ~ 1.12)	SBP /10 mmHg 1) 1.07 (1.02 ~ 1.13) * 2) 1.00 (0.96 ~ 1.04) 3) 0.98 (0.86 ~ 1.12)	NE	SBP /10 mmHg 1) 1.02 (0.92 ~ 1.14) 2) 1.09 (0.98 ~ 1.21)	NE
Adjusting factors	unknown	unknown	multivariate	multivariate	multivariate	unadjusted

* P<0.05.

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; SE, systemic embolism; ICH, intracranial hemorrhage; TIA, transient ischemic attack; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NE, not evaluated; Q1, lowest quartile; Q4, highest quartile; SBP, systolic blood pressure; HT +, presence of hypertension; HT -, absence of hypertension; HT^{uc}, uncontrolled hypertension (SBP ≥ 140 mmHg); hHT, history of hypertension; hHBP, high blood pressure at baseline (SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg at baseline); HT + HBP, hypertension with high blood pressure (SBP ≥ 150 mmHg)

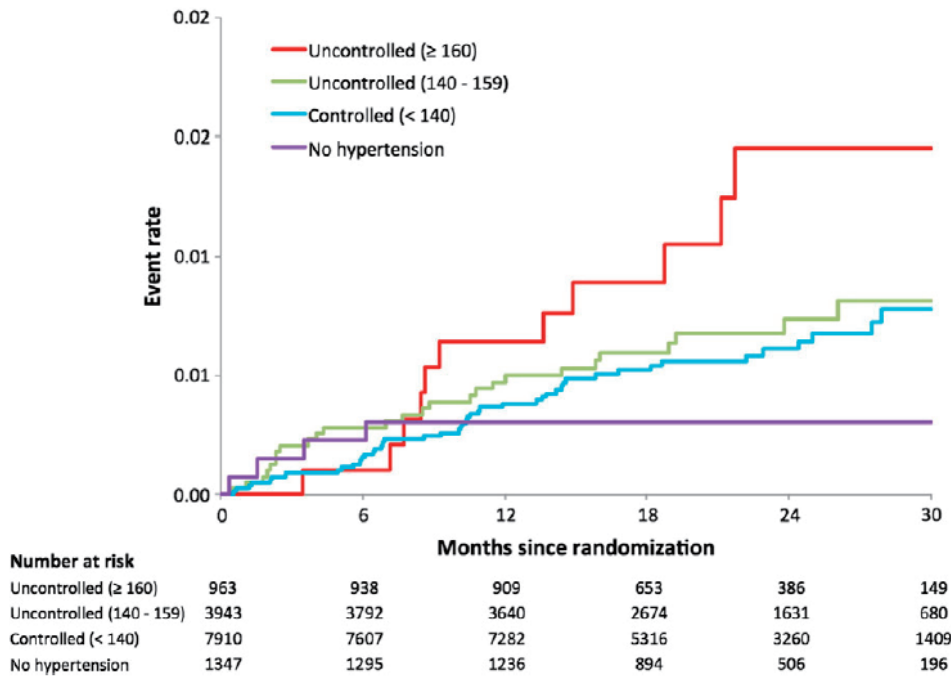


Fig. 7 Kaplan-Meier curves for cumulative event rates of hemorrhagic stroke in each blood pressure bracket in patients with non-valvular atrial fibrillation (The ROCKET AF)

In 14,256 patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban or warfarin. Event rate in patients with uncontrolled systolic blood pressure (≥ 160 mmHg) was higher than in the other brackets.

(Cited from Vemulapalli et al. *Am Heart J* 178: 74-84, 2016)

最も高率である。しかし、血圧サブ解析は実施されていない。

おわりに

高血圧治療は、心房細動の発症予防の上で重要であることに加え、抗凝固療法中の心房細動患者において、血栓塞栓症の発症および頭蓋内出血などの出血合併症を抑制するために（あるいは、少なくとも増加させないために）、重要な治療戦略の一つである。降圧目標値は明確ではないが、いずれの試験においても、コントロール不良例ではイベント発症が高率で、コントロール良好例では低率であることは共通しており、血圧への適切な介入により、心房細動患者のイベントリスクが低減されることが期待される。

文献

- 厚生労働省. 平成 26 年患者調査の概況. 2015 : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>
- Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H: Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens* 2006; 24: 459-462.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
- Shaikh AY, Wang N, Yin X, et al: Relations of arterial stiffness and brachial flow-mediated dilation with new-onset atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2016; 68: 590-596.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM: Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009; 119: 2146-2152.
- Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y: Development of a basic risk score for incident atrial fibrillation in a Japanese general population- The Suita Study. *Circ J* 2017; 81: 1580-1588.
- Savelieva I, Camm AJ: Atrial pacing for the prevention and termination of atrial fibrillation. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 380-398.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.

10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
11. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al.: Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525-533.
12. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al.: Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1111-1116.
13. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-123.
14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
15. 井上 博, 新 博次, 奥村 謙ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版). 2014: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
16. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al.: Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy — pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 432-438.
17. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H: Investigation of optimal anticoagulation strategy for stroke prevention in Japanese patients with atrial fibrillation -The J-RHYTHM Registry study design. *J Cardiol* 2011; 57: 95-99.
18. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al.: Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004075. doi: 10.1161/JAHA.116.004075.
19. Akao M, Chun YH, Wada H, et al.: Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266.
20. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, et al.: Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Am J Hypertens* 2017; 30: 1073-1082.
21. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A: Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-2065.
22. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
23. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E: A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236-239.
24. 小谷英太郎, 西端こずえ, 細川雄亮, 岡田 薫, 新博次: Warfarin と aspirin の併用—院内薬剤疫学的調査にみる特徴—. *Prog Med* 2007; 27: 1900-1903.
25. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y, et al.: Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 296-303.
26. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al.: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440-1444.
27. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2014. 2014; 日本高血圧学会 東京.
28. Lip GY, Frison L, Grind M: Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-759.
29. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
30. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F: Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45: 907-913.
31. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al.: Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116: 1204-1209.
32. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al.: Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J* 2016; 178: 74-84.
33. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al.: Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: Results from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002015. doi: 10.1161/JAHA.115.002015.
34. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.

(受付: 2018年8月23日)

(受理: 2018年10月5日)