

Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation

心房細動症例における無症候性脳梗塞の認知機能への影響

Michael Kühne, Philipp Krisai, Michael Coslovsky, Nicolas Rodondi, Andreas Müller, Jürg H. Beer, Peter Ammann, Angelo Auricchio, Giorgio Moschovitis, Daniel Hayozll, Richard Kobza, Dipen Shah, Frank Peter Stephan, Jürg Schläpfer, Marcello Di Valentin o, Stefanie Aeschbacher, Georg Ehret, Ceylan Eken, Andreas Monsch, Laurent Roten, Matthias Schwenkglenks, Anne Springer, Christian Sticherling, Tobias Reichlin, Christine S. Zuern, Pascal B. Meyre, Steffen Blum, Tim Sinnecker, Jens Würfel, Leo H. Bonati, David Conen, Stefan Osswald, and for the Swiss-AF Investigators.

European Heart Journal (2022) 43, 2127-2135
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac020>

Aims:

本研究では、心房細動患者において、臨床的に明らかな脳病変および無症候性脳病変と認知機能との関連性を検討することを目的とした。

Methods and results:

前向き多施設共同コホート研究 (Swiss-AF) に1227人の心房細動患者を登録した。登録患者は、ベースライン時と2年後の頭部MRI検査を施行した。そして、新しい非皮質性小梗塞 (SNCI)、非皮質性または皮質性大梗塞 (LNCCI)、白質病変 (WML)、微小出血 (Mb) を定量的に評価した。臨床的に追跡期間中に症候性の脳卒中や一過性脳虚血発作を発症していない患者において、フォローアップ時のMRIにて新たに認められたSNCI/LNCCIを「無症候性脳梗塞」と定義した。認知機能は有効なテストにより評価した。

平均年齢は71歳、女性は26.1%で、89.9%の患者が抗凝固療法を受けていた。28例 (2.3%) が2年間の追跡期間中に脳卒中またはTIAを経験した。少なくとも1つ以上のSNCIまたはLNCCIを認めた68人 (5.5%) のうち、60人 (88.2%) はベースライン時に抗凝固療法を受けており、58人 (85.3%) は無症候性脳梗塞をおこしていた。認知機能の低下は、脳梗塞を有する患者でより大きかった。脳梗塞のある患者における認知機能スコアの変化 (中央値 (四分位範囲)) [-0.12 (-0.22 ; -0.07)] は、脳梗塞のない患者よりも大きかった。 [0.07 (-0.09 ; 0.25)]。一方で、新しいWMLやMbは、認知機能の低下と関連を認めなかった。

Conclusion :

現代の心房細動患者のコホートにおいて、5.5%が2年後にMRIで新たな脳梗塞を発症していた。これらの梗塞の大部分は臨床的に無症状であり、抗凝固療法を受けていた患者においておきたものであった。臨床的に明らかな脳梗塞と無症候性脳梗塞は、認知機能の低下に対する影響は同程度であった。

Key question:

心房細動患者における臨床的に明らかな脳卒中、白質病変、微小出血の発生率、およびそれらが認知に及ぼす影響については不明である。

Key finding:

2年間の追跡期間中、心房細動患者の5.5%が新たに脳卒中を発症したが、その大部分は臨床的に無症候で、抗凝固療法を受けている患者に発生したものであった。臨床的に明らかな脳梗塞と無症候性脳梗塞の新規発生は、同等に認知機能の低下と関連していた。

Take-home message:

現代の心房細動患者のコホートでは、高い抗凝固療法率にもかかわらず、新たな脳梗塞が頻発している。ものデータは、すべての心房細動患者において、抗凝固療法だけでは脳の血管障害と認知機能の低下を防ぐのには十分でない可能性を示唆している。

Comment:

1227人の心房細動症例を登録して、ベースラインと2年後に頭部MRIと認知機能検査を施行した本研究は、全例のない大規模な研究である。スイスから発信されたこの結果は、非常に興味深いものであるが、いくつかのLimitationが存在する。まず、脳梗塞の発症に大きく寄与する抗凝固療法が統一されていない。特にVitamin K拮抗薬が33.7%を占めており、我が国の日常診療では直接作用型抗凝固薬（DOAC）が主に使用されている点とは大きく異なるものである。Vitamin K拮抗薬のコントロールは、大きく脳梗塞の頻度に影響を与えることが考えられるので、注意が必要である。また、心房細動症例における脳塞栓症のリスクファクターとして知られている脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）の既往がある症例が、19.2%を占めていた。この点にも留意したい。現在、千葉大学病院および関連の6施設において、医師主導研究である『非弁膜症性心房細動患者における無症候性脳血管障害と認知機能低下の関係を検討する多施設前向き研究（SKAF Study）』が進行中である。この試験のプロトコールでは、心房細動症例200と洞調律100例を登録してベースラインと2年後に頭部MRIと認知機能検査を施行する。抗凝固薬は、全例でエドキサバンを使用することで統一されており、脳梗塞の既往は除外基準となっている。すべての症例において、2年のフォローを終了しており、現在学会発表にむけてデータ解析中である。日本人の心房細動症例においてはたして無症候性脳梗塞および微小出血が認知機能の低下と関連があるのか。そして洞調律においてどれくらいの頻度で無症候性脳梗塞と微小出血を認めるのかが明らかになると思われる。本邦から新たなエビデンスが発信されると期待していただきたい。