

# Journal Club

## 心不全患者におけるCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAScスコア

Original Investigation

### Assessment of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation

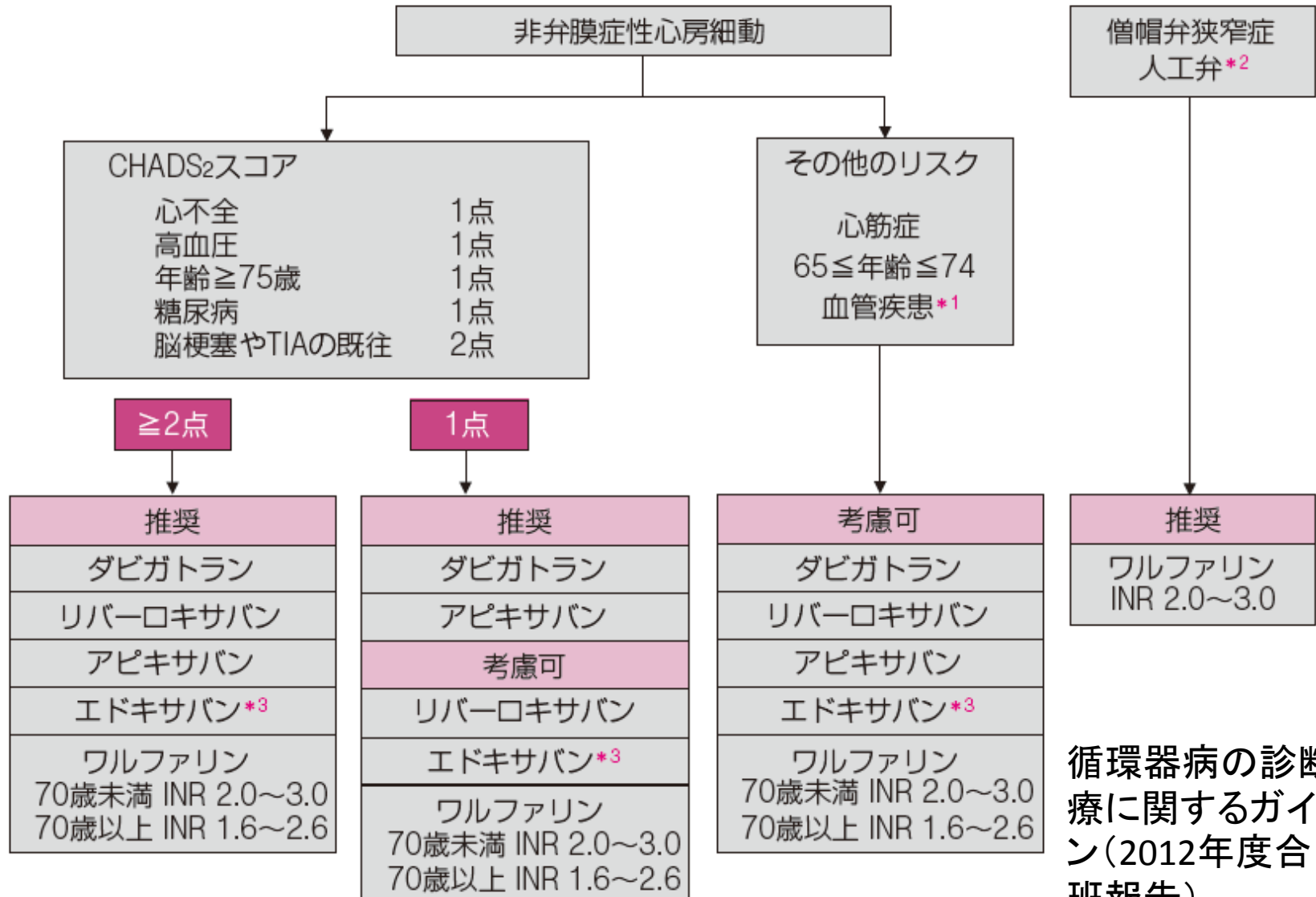
Line Melgaard, MSc; Anders Gorst-Rasmussen, MSc, PhD; Deidre A. Lane, PhD;  
Lars Hvilsted Rasmussen, MD, PhD; Torben Bjerregaard Larsen, MD, PhD; Gregory Y. H. Lip, MD

*JAMA*. 2015;314(10):1030-1038.

東京ベイ・浦安市川医療センター  
内科PGY4  
服部 周平

2015.11.17

# CHADS<sub>2</sub>スコア



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)

# 出血リスクのスコア HAS-BLED

- \*1: 収縮期血圧 > 160mmHg.
- \*2: 腎機能障害: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン 200  $\mu$ mol/L (2.26mg/dL) 以上.  
肝機能異常: 慢性肝障害 (肝硬変など) または検査値異常 (ビリルビン値 > 正常上限  $\times$  2倍, AST/ALT/ALP > 正常上限  $\times$  3倍).
- \*3: 出血歴, 出血傾向 (出血素因, 貧血など).
- \*4: INR 不安定, 高値または TTR (time in therapeutic range) < 60%.
- \*5: 抗血小板薬や NSAIDs 併用, アルコール依存症.

- 簡便
- 治療可能なリスク項目多く含む
- ESCは「推奨  
3点以上ハイリスク.  
AHA・日循は  
「推奨せず紹介のみ」

頭文字	臨床像	ポイント
H	高血圧 *1	1
A	腎機能障害, 肝機能障害 (各 1 点) *2	2
S	脳卒中	1
B	出血 *3	1
L	不安定な国際標準比 (INR) *4	1
E	高齢者 (> 65 歳)	1
D	薬剤, アルコール (各 1 点) *5	2
	合計	9

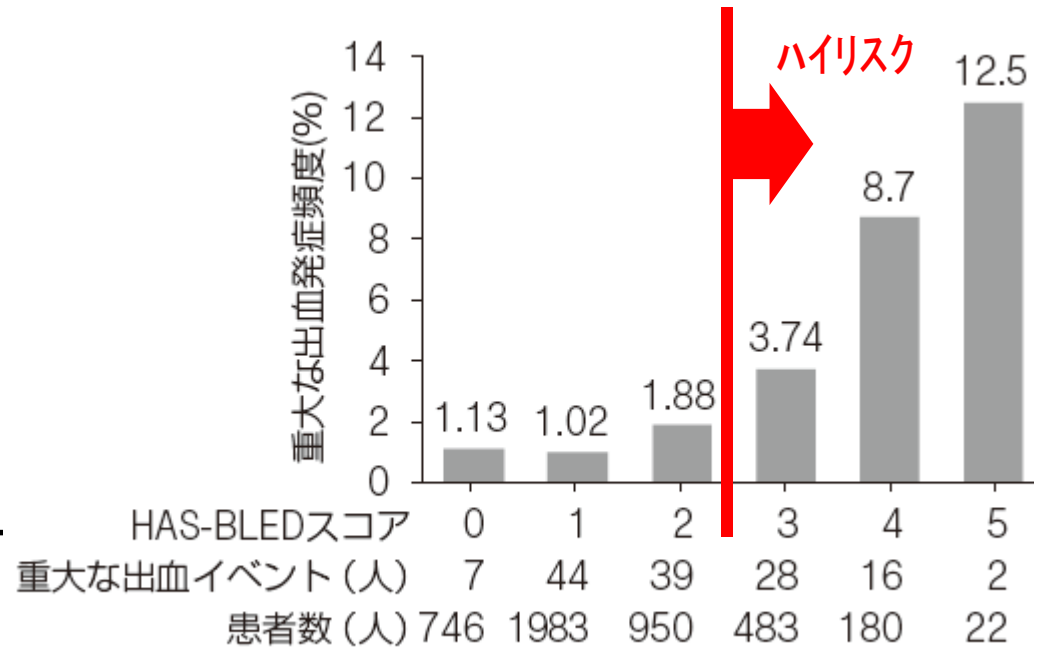


図 10 HAS-BLED スコアと重大な出血 (抗凝固療法中)

# CHADS<sub>2</sub>スコアの問題点

- 2点以上で抗凝固推奨
- 簡便だが非弁膜症性心房細動の半数が0-1点
- 0点でも1.9%/y
- 低リスク群の抽出に限界

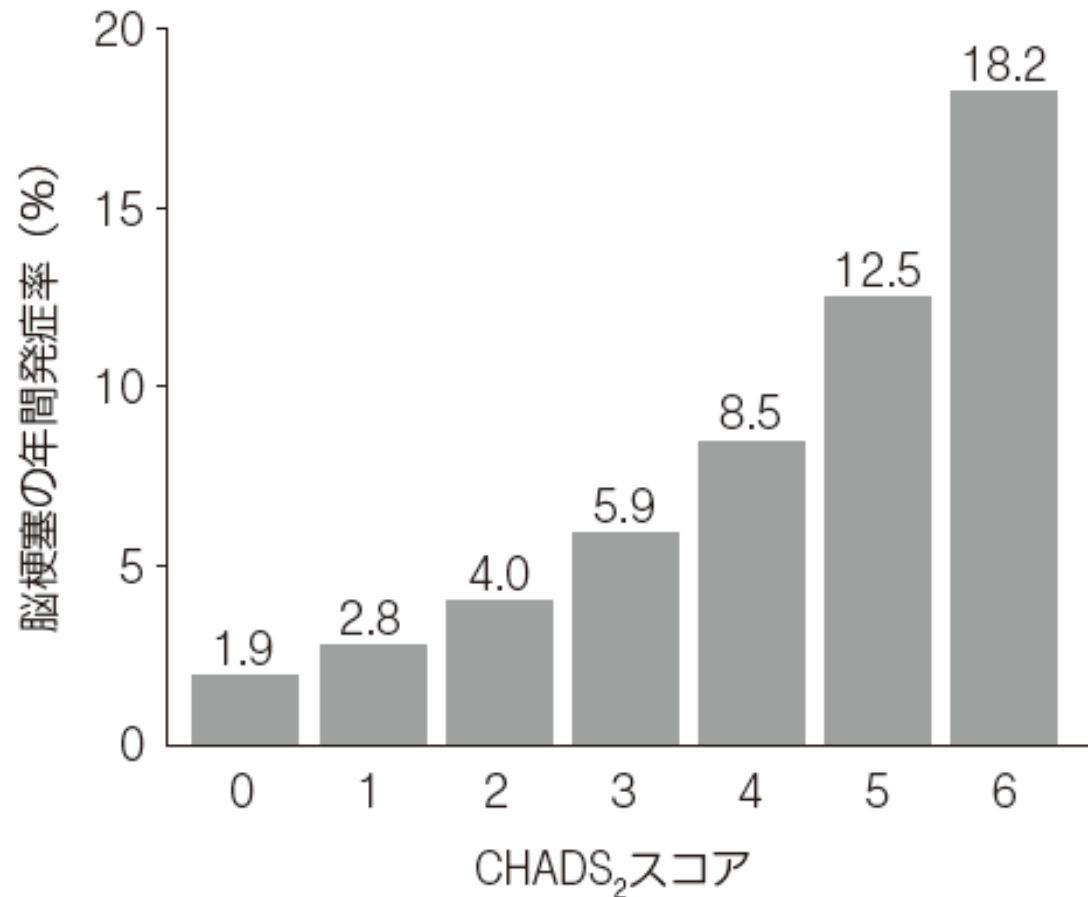


図8 CHADS<sub>2</sub>スコアと脳梗塞発症率

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)

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア

表 8 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア

	危険因子		スコア
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全, 左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A <sub>2</sub>	Age ≥ 75y	75 歳以上	2
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S <sub>2</sub>	Stroke/TIA/TE	脳梗塞, TIA, 血栓塞栓症の既往	2
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	血管疾患 (心筋梗塞の既往, 末梢動脈疾患, 大動脈プラーク)	1
A	Age 65-74y	65 歳以上 74 歳以下	1
Sc	Sex category (i.e. female gender)	性別 (女性)	1
	合計		0~9*

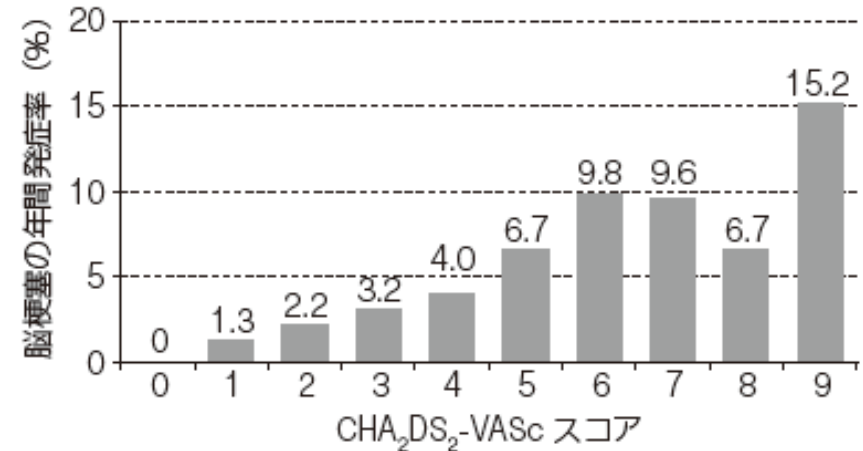


図 9 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアと脳梗塞発症率 (Camm AJ, et al. 2010<sup>146</sup>) より)

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)

- 2点で抗凝固を推奨
- 1点で出血リスク、患者の好みで検討

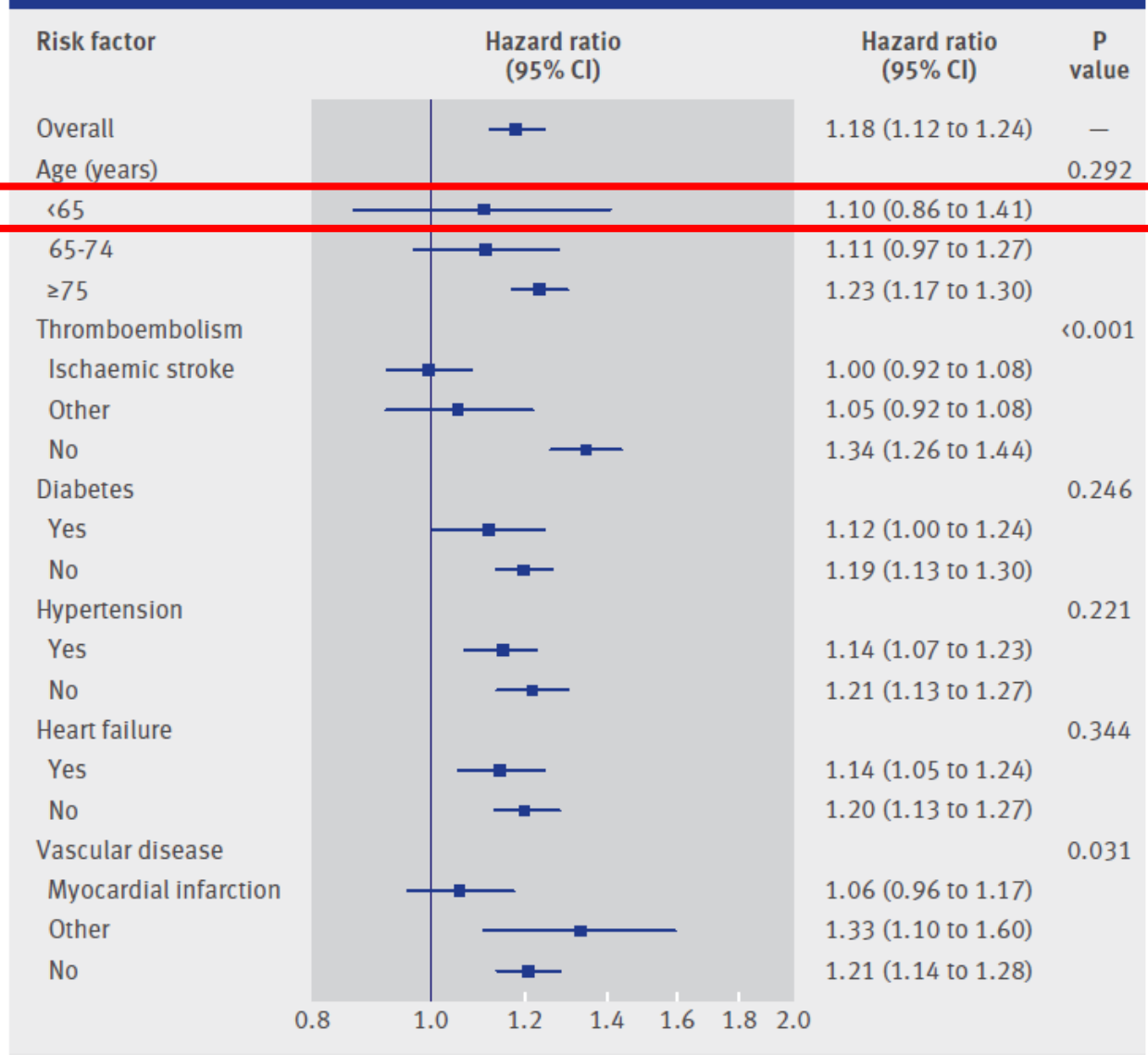
European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747

# 各項目の リスク

- 後のstudyで、  
個々の項目の  
HRが再評価

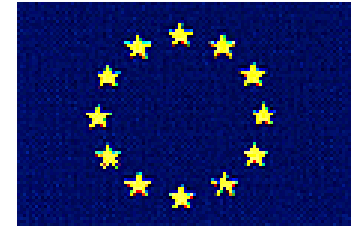
	Multivariate hazard ratios (95% CI)
Age (years)	
<65	1.0 (Reference)
65–74	2.97 (2.54–3.48)
≥75	5.28 (4.57–6.09)
Female sex	1.17 (1.11–1.22)
Previous ischaemic stroke	2.81 (2.68–2.95)
Intracranial bleeding	1.49 (1.33–1.67)
Vascular disease (any)	1.14 (1.06–1.23)
• Myocardial infarction	1.09 (1.03–1.15)
• Previous CABG	1.19 (1.06–1.33)
• Peripheral artery disease	1.22 (1.12–1.32)
Hypertension	1.17 (1.11–1.22)
Heart failure (history)	0.98 (0.93–1.03)
Diabetes mellitus	1.19 (1.13–1.26)
Thyroid disease	1.00 (0.92–1.09)
Thyrotoxicosis	1.03 (0.83–1.28)

### Risk of ischaemic stroke in women compared with men



- 65歳未満の女性は low risk というデータあり

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの各ガイドライン での位置づけ



- 欧州 (2012 update of ESC guidelines)
  - NVAFの脳梗塞リスクの予測法として推奨 (class I, A)
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ で抗凝固内服推奨 (class I, A)
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 で考慮すべき (class IIa, A)
    - ※「女性」「年齢<65」の場合は除く (class IIa, B)
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0では抗凝固なしを推奨 (class I, B)



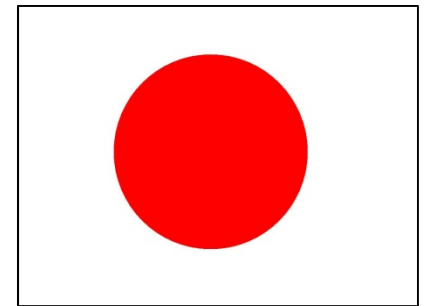
# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの各ガイドライン での位置づけ



- 米国 (2014 AHA/ACC/HRS guideline)
  - 脳梗塞リスク予測に推奨 (class I, B)
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ で抗凝固推奨  
(class I, A Warfarin,  
class I, B Dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
  - NVAFではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1で抗血栓薬内服なしまたはアスピリンを検討する (class lib, C)
  - NVAFではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0で抗血栓療法を行わないのは理にかなう (class lia, B)

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの各ガイドライン での位置づけ

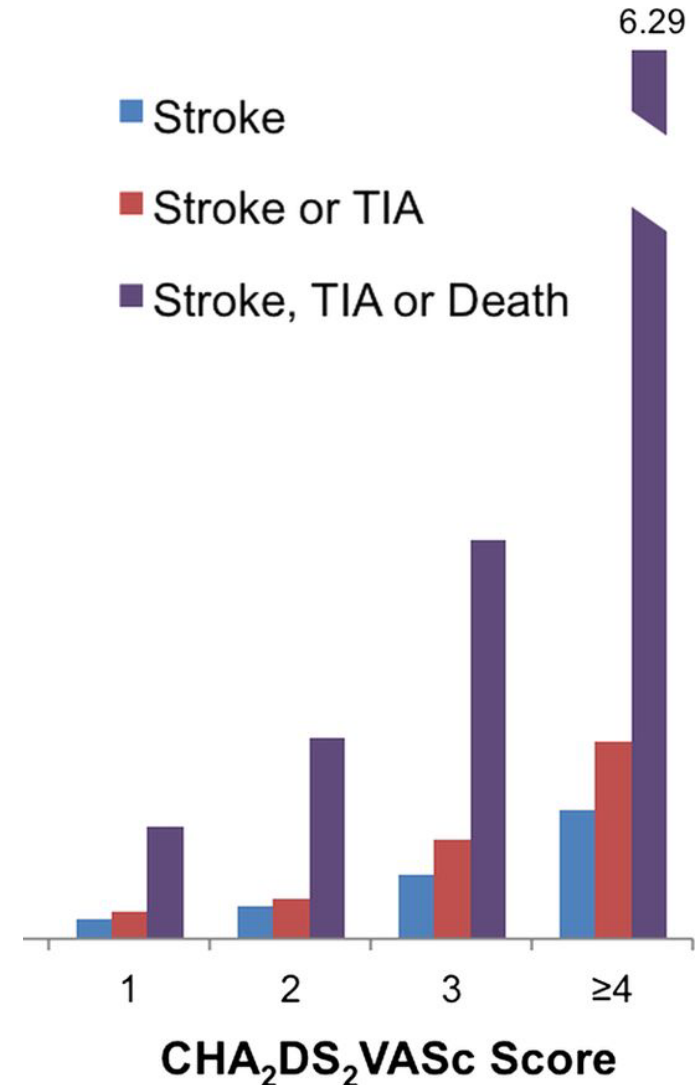
- 日本（心房細動治療ガイドライン2013年改訂版）
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScとしてでなく  
CHADS<sub>2</sub>+“V”“A”の独立記載
  - CHADS<sub>2</sub>スコア $\geq 2$ の抗凝固療法を推奨  
(ダビガトラン class I, B  
リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ワルファリン class I, A)
  - 65-74歳、もしくはは心血管疾患  
(心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患  
など)の高リスク患者への抗凝固療法を考慮  
(class IIa, A)



# 近年CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScをAFのない症例でも応用する試みが出てきた

- ACS入院から退院したAF(-)患者の脳梗塞罹患率、死亡率とCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが相関した。

*Heart 2014;100:1524-1530*



# 心不全患者では 脳梗塞リスクが高い

**Table 3.** Risk of Ischemic Stroke After the Diagnosis of Heart Failure

Duration of Follow-up (Years)	Stroke Rate*	
	Fixed Effects (95% CI)	Random Effects (95% CI)
0–1	18.4 (16.9–19.9)	18.4 (13.4–25.2)
1–2	14.5 (13.6–15.4)	21.6 (12.7–36.4)
2–3	38.9 (37.3–40.5)	38.9 (33.2–45.6)
3–4	31.4 (30.8–32.0)	36.5 (26.2–50.6)
4–5	47.4 (45.6–49.2)	53.4 (33.8–83.5)

\*Stroke rate reported as the cumulative number of ischemic strokes per 1000 cases of heart failure.

# 心不全患者ではAFがなくても 脳梗塞、死亡リスクが高い

**Table 2** Observed event frequencies and incidence rates (pr 100 person-year) of de

	Death		All stroke	
	N	Rate (95% CI)	N	Rate (95% CI)
No HF	5238	0.77 (0.74 to 0.79)	2519	0.38 (0.37 to 0.40)
HF	390	7.64 (6.92 to 8.44)	66	1.42 (1.1 to 1.81)
HF 0–30 days	52	50.90 (38.79 to 66.80)	10	10.66 (5.73 to 19.80)
HF 30 days–6 months	69	14.95 (11.80 to 18.92)	7	1.65 (0.79 to 3.47)
HF 6+ months	269	5.92 (5.26 to 6.68)	49	1.19 (0.90 to 1.57)

	Ischaemic stroke	
	N	Rate (95% CI)
No HF	2186	0.33 (0.32 to 0.34)
HF	63	1.35 (1.06 to 1.73)
HF 0–30 days	9	9.52 (4.95 to 18.30)
HF 30 days–6 months	7	1.64 (0.77 to 3.45)
HF 6+ months	47	1.14 (0.85 to 1.51)

# 論文の背景

- 近年、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアの各項目はAF有無に拘わらず脳梗塞、血栓塞栓症、死亡のリスクを予測することが分かってきた
  - 例：3,000人の初発の脳梗塞患者を3000人の健常人と比較したcase control study
    - 心疾患 (OR 2.38, 99% CI 1.77-3.2)
    - 高血圧 (OR 2.64, 99% CI 2.26-3.08)
    - 糖尿病 (OR 1.36, 99% CI 1.1-1.68)

Lancet 2010-7-10, Vol 376, 9735 74-75

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAScスコアがAfを合併しない心不全症例でも脳梗塞、血栓塞栓症、死亡率を予測できる可能性を検証したい

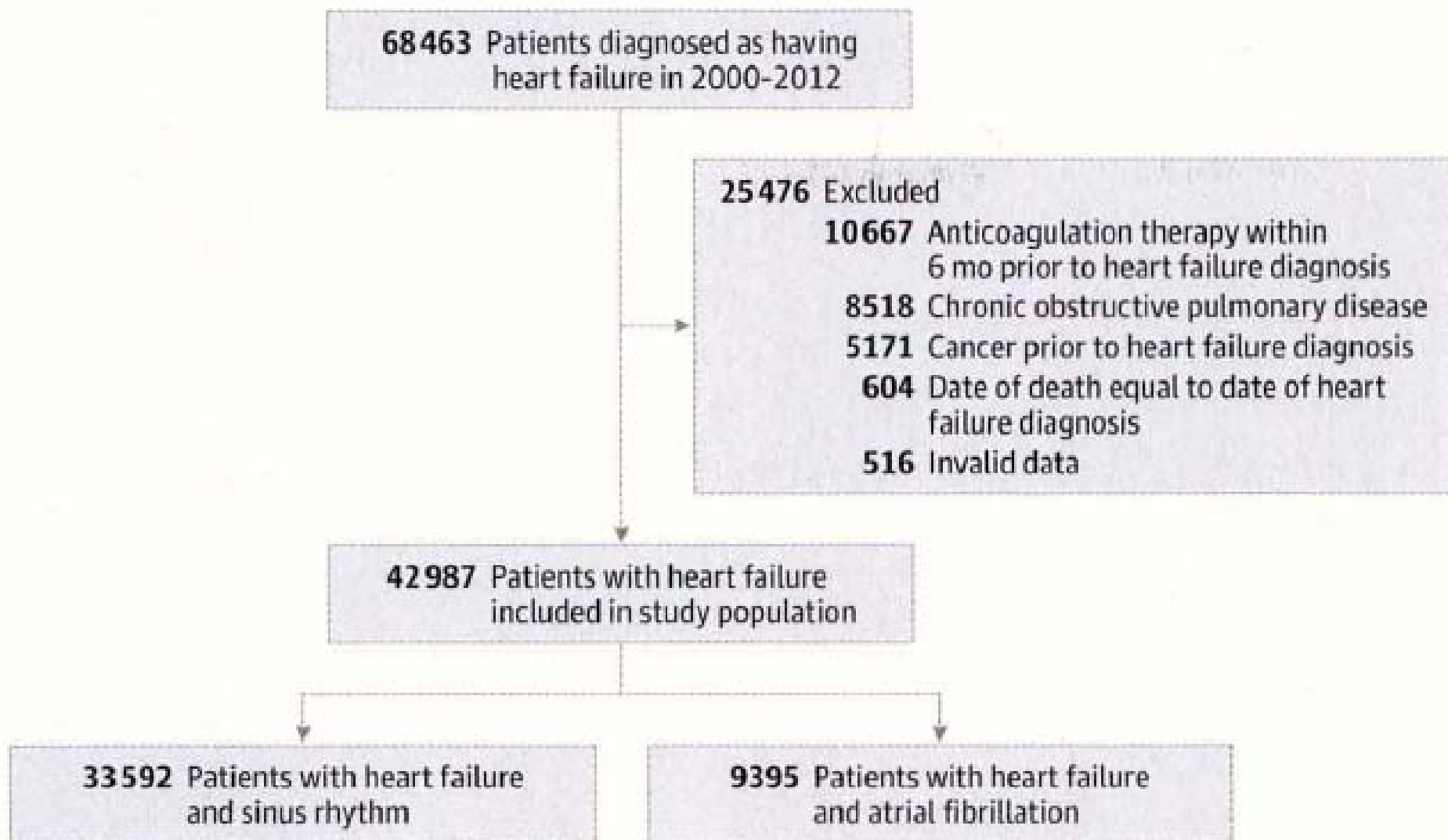
# PICO

P	抗凝固療法を受けていない 心房細動を合併していない心不全患者
I	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAScスコアをつけると
C	心房細動を合併している患者と同様
O	心不全と診断された1年後の 脳梗塞、血栓塞栓症、死亡の発生率と関連した

# 研究デザイン/study population

- 前向きコホート研究
- デンマークの国家データベースから  
2000年1月-2012年12月までに新たに心不全と  
診断され退院した、抗凝固薬を内服していない  
50歳以上の患者42987人のデータを集計した





- AFとA flutterの有無は、1994年から入院時までには診断されているかで判断

# Registry

- 3つの国家規模のデータベースを使用
  - The Danish National Patient Register
    - 全病院の入院、診断を記録  
ICD-10のcodeで登録
  - The Danish National Prescription registry
    - デンマークの全薬局の処方方を記録  
ATC分類のcodeで登録
  - The Danish Civil Registration System
    - デンマーク在住の人全ての  
生年月日、移動、健康状態、死亡、性別を記録

# Exclusion criteria

- 心不全の診断から 6ヶ月以内に  
ビタミンK拮抗薬で治療歴がある患者
- 心不全の診断から5年以内に  
がんの診断を受けている患者
- COPDの診断を受けている患者

# Baseline Characteristics

**Table 1. Baseline Characteristics of the Heart Failure Study Population, Stratified According to Prior Diagnosis of Atrial Fibrillation<sup>a</sup>**

Clinical Characteristics	No. (%) of Patients	
	Without Atrial Fibrillation (n=33 592)	With Atrial Fibrillation (n=9395)
Female	14 817 (44.1)	4420 (47.1)
Age at baseline, mean (SD), y	74 (11.6)	78 (11.1)
Age group, y		
50-64	8284 (24.7)	1390 (14.8)
65-74	8334 (24.8)	1850 (19.7)
≥75	16 974 (50.5)	6155 (65.5)
Baseline comorbidity		
Hypertension	14 444 (43.0)	4082 (43.5)
Previous thromboembolism <sup>b</sup>	9559 (28.5)	2504 (26.7)
Vascular disease	8746 (26.0)	1884 (20.1)
Previous myocardial infarction	6650 (19.8)	1263 (13.4)
Diabetes	5769 (17.2)	1403 (14.9)
Peripheral arterial disease	2918 (8.7)	794 (8.5)
Previous ischemic stroke	2675 (8.0)	1085 (11.6)
Renal disease	1686 (5.0)	491 (5.2)
Hyperthyroidism	630 (1.9)	360 (3.8)
Liver disease	121 (0.4)	38 (0.4)

Baseline medications		
Loop diuretics	21 949 (65.3)	7131 (75.9)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	17 724 (52.8)	4625 (49.2)
Aspirin	16 457 (49.0)	4453 (47.4)
β-Blockers	15 365 (45.7)	5155 (54.9)
Nonloop diuretics	13 197 (39.3)	3763 (40.1)
Statins	10 394 (31.0)	1907 (20.3)
Aldosterone antagonists	7701 (22.9)	2408 (25.6)
Calcium channel antagonists	5674 (16.9)	1822 (19.4)
NSAIDs	4761 (14.2)	1223 (13.0)
Antidiabetics	4551 (13.6)	1016 (10.8)
Digoxin	3667 (10.9)	4862 (51.8)
Thienopyridines	3610 (10.8)	521 (5.6)
Angiotensin receptor blockers	3490 (10.4)	889 (9.5)
Vasodilators	640 (1.9)	221 (2.4)
Pacemaker/ICD	1169 (3.5)	628 (6.7)
Percutaneous coronary intervention	3107 (9.3)	394 (4.2)
Coronary artery bypass graft surgery	1691 (5.0)	447 (4.8)
Rehospitalization for heart failure during full follow-up		
1 event	13 172 (39.2)	3445 (36.7)
2-4 events	13 873 (41.3)	4140 (44.1)
≥5 events	6547 (19.5)	1810 (19.3)

# Outcome

- 1次 endpoint:  
脳梗塞、  
血栓塞栓症
  - 脳梗塞, TIA, 様々な塞栓症, PE, AMI
- 2次 endpoint:  
全死亡数

# Statistical analysis①

- CHA2DS2-VAScと各Endpoint発生リスクの関連はTime-to-Event analysisを用いた
- 罹患率も示したが、competing risks of deathを加味するためにAalen-Johansen推定法で絶対リスク(累積罹患率)を計算した
- 相対リスク(CHA2DS2-VASc 1が基準)もcompeting risks of deathを加味するためにpseudo-value法で計算した

# Statistical analysis②

- CHA2DS2-VAScスコアの予測能力の指標としてC-statistics、NPV(陰性的中率)を計算した。
  - 陰性的中率は、CHA2DS2-VASc 1 をcut offとした

結果



# AF (-) 患者の各罹患者率と CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

- 基本的に後に示す絶対リスクと同じトレンド

End Points	Overall	No. of Additional Risk Factors on CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score					
		1 (HF Only)	2	3	4	5	≥6
<b>Patients Without Atrial Fibrillation</b>							
Patients, No. (%)	33 592	2366 (7.0)	4503 (13.4)	7462 (22.2)	9183 (27.3)	5958 (17.7)	4120 (12.3)
<b>Ischemic stroke</b>							
Events, No.	977	29	62	141	258	212	275
Person-years, No.	9 448 812	711 473	1 393 807	2 180 746	2 529 593	1 599 137	707 004
Incidence rate, % (95% CI)	1.0 (1.0-1.1)	0.4 (0.3-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	0.6 (0.5-0.8)	1.0 (0.9-1.2)	1.3 (1.2-1.5)	2.6 (2.4-3.0)
<b>Thromboembolism<sup>b</sup></b>							
Events, No.	3187	110	276	548	853	683	717
Person-years, No.	9 040 950	696 366	1 348 456	2 104 494	2 421 856	1 518 482	652 067
Incidence rate, % (95% CI)	3.5 (3.4-3.6)	1.6 (1.3-1.9)	2.0 (1.8-2.3)	2.6 (2.4-2.8)	3.5 (3.3-3.8)	4.5 (4.2-4.8)	7.5 (7.0-8.1)
<b>Death</b>							
Events, No.	6956	149	332	1256	2239	1596	1384
Person-years, No.	9 596 399	715 795	1 404 213	2 201 781	2 566 123	1 632 315	731 311
Incidence rate, % (95% CI)	7.2 (7.1-7.4)	2.1 (1.8-2.4)	2.4 (2.1-2.6)	5.7 (5.4-6.0)	8.7 (8.4-9.1)	9.8 (9.3-10.3)	12.9 (12.2-13.6)

# AF (+) 患者の各罹患者率と CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

- 基本的に後に示す絶対リスクと同じトレンド

End Points	Overall	No. of Additional Risk Factors on CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score					
		1 (HF Only)	2	3	4	5	≥6
<b>Patients With Atrial Fibrillation</b>							
Patients, No. (%)	9395	606 (6.5)	931 (9.9)	1752 (18.7)	2571 (27.4)	137 (20.6)	1598 (17.0)
<b>Ischemic stroke</b>							
Events, No.	318	8	11	32	82	80	105
Person-years, No.	1 592 497	55 019	110 265	294 757	477 528	365 633	180 083
Incidence rate, % (95% CI)	2.0 (1.8-2.2)	1.5 (0.7-2.9)	1.0 (0.6-1.8)	1.1 (0.8-1.5)	1.7 (1.4-2.1)	2.2 (1.8-2.7)	3.6 (3.0-4.4)
<b>Thromboembolism<sup>b</sup></b>							
Events, No.	651	18	31	85	158	169	190
Person-years, No.	1 551 095	54 425	107 277	287 648	468 813	357 479	172 156
Incidence rate, % (95% CI)	4.2 (3.9-4.5)	3.3 (2.1-5.2)	2.9 (2.0-4.1)	3.0 (2.4-3.7)	3.4 (2.9-3.9)	4.7 (4.1-5.5)	6.9 (6.0-8.0)
<b>Death</b>							
Events, No.	2153	11	47	282	677	561	575
Person-years, No.	1 630 977	55 347	111 192	297 304	489 042	373 574	186 490
Incidence rate, % (95% CI)	13.2 (12.7-13.8)	2.0 (1.1-3.6)	4.2 (3.2-5.6)	9.5 (8.4-10.7)	13.8 (12.8-14.9)	15.0 (13.8-16.3)	18.9 (17.4-20.5)

# AF(-)患者の各罹患率と CHA2DS2-VASc 5年後

## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score - Additional risk factor







大部分のイベントは1年以内に行われていると思われる

	Overall	1 (HF only)	2	3	4	5	6+
Events, No.	2,080	64	151	395	548	455	467
Person-years	3.14e+07	2.723.598	5.204.536	7.478.778	8.172.942	4.930.078	2.058.004
Incidence rate (95% CI)	0.7 ↑ (0.6-0.7)	0.2 ↑ (0.2-0.3)	0.3 ↑ (0.2-0.3)	0.5 ↑ (0.5-0.6)	0.7 ↑ (0.6-0.7)	0.9 ↑ (0.8-1.0)	1.6 ↑ (1.5-1.8)
Incidence rate, % (95% CI)	1.0 (1.0-1.1)	0.4 (0.3-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	0.6 (0.5-0.8)	1.0 (0.9-1.2)	1.3 (1.2-1.5)	2.6 (2.4-3.0)
<b>Thromboembolism†</b>							
Events, No.	5,572	202	506	1,073	1,501	1,224	1,066
Person-years	2.93e+07	2.632.036	4.941.719	7.057.264	7.607.543	4.532.796	1.824.215
Incidence rate (95% CI)	1.9 ↑ (1.8-1.9)	0.7 ↑ (0.7-0.9)	1.0 ↑ (0.9-1.1)	1.5 ↑ (1.4-1.6)	2.0 ↑ (1.9-2.1)	2.7 ↑ (2.6-2.9)	4.1 ↑ (3.9-4.4)
Incidence rate, % (95% CI)	3.5 (3.4-3.6)	1.6 (1.3-1.9)	2.0 (1.8-2.3)	2.6 (2.4-2.8)	3.5 (3.3-3.8)	4.5 (4.2-4.8)	7.5 (7.0-8.1)
<b>Death</b>							
Events, No.	13,836	354	818	2,633	4,444	3,144	2,443
Person-years	3.25e+07	2.765.491	5.305.327	7.686.298	8.450.027	5.161.519	2.206.065
Incidence rate (95% CI)	4.3 ↑ (4.3-4.3)	1.3 ↑ (1.2-1.4)	1.5 ↑ (1.4-1.7)	3.4 ↑ (3.3-3.6)	5.3 ↑ (5.1-5.4)	6.1 ↑ (5.9-6.3)	7.7 ↑ (7.4-8.0)
Incidence rate, % (95% CI)	7.2 (7.1-7.4)	2.1 (1.8-2.4)	2.4 (2.1-2.6)	5.7 (5.4-6.0)	8.7 (8.4-9.1)	9.8 (9.3-10.3)	12.9 (12.2-13.6)

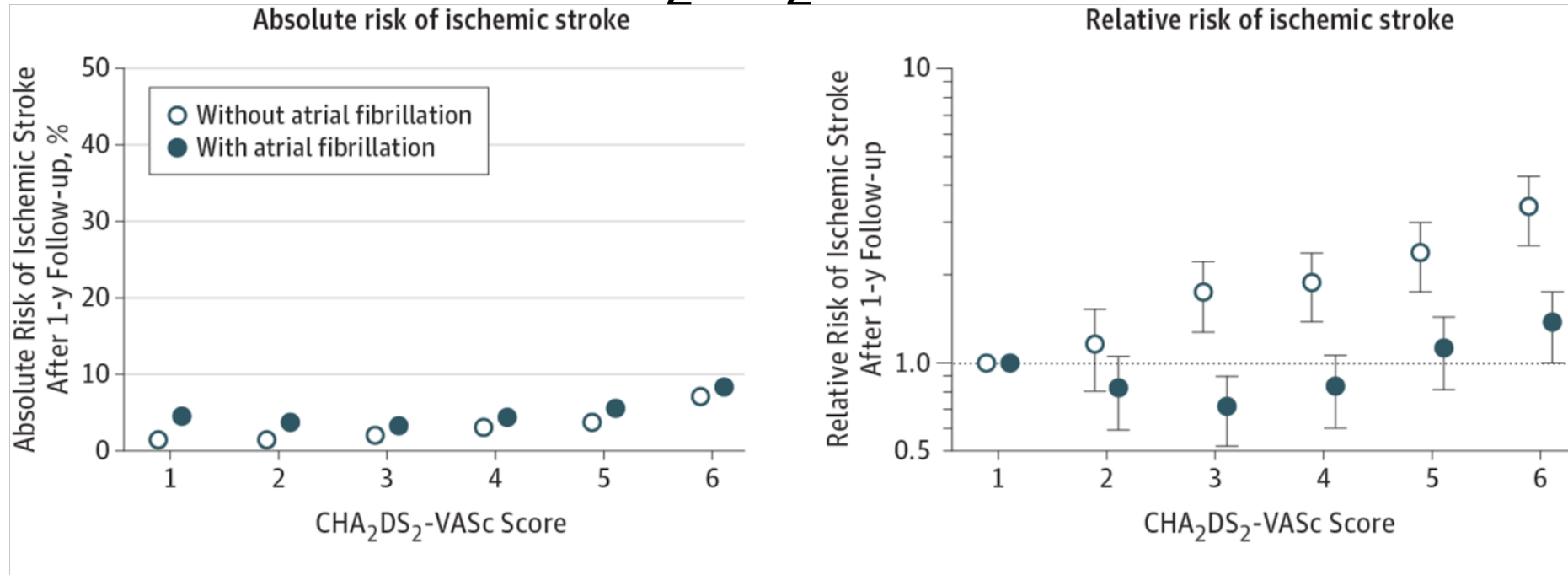
AF(+)患者の各罹患率と  
CHA2DS2-VASc 5年後

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score - Additional risk factor							
Overall	1 (HF only)	2	3	4	5	6+	

大部分のイベントは1年以内に行われていると思われる

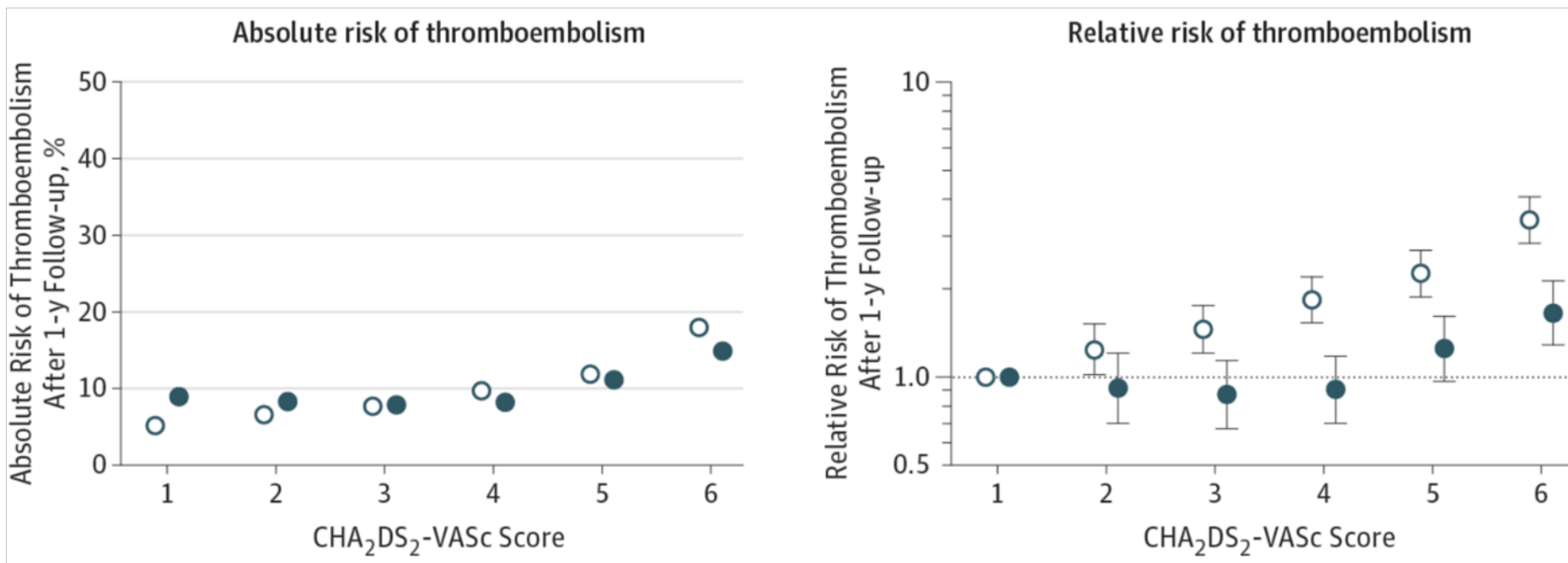
Events, No.	590	14	19	69	159	158	171
Person-years	4,092.929	145.003	305.795	789.468	1,265.106	918.162	423.061
Incidence rate (95% CI)	1.4  (0.8-1.6)	1.0  (0.6-1.6)	0.6  (0.4-1.0)	0.9  (0.7-1.1)	1.3  (1.1-1.5)	1.7  (1.5-2.0)	2.6  (2.2-3.0)
Incidence rate, % (95% CI)	2.0 (1.8-2.2)	1.5 (0.7-2.9)	1.0 (0.6-1.8)	1.1 (0.8-1.5)	1.7 (1.4-2.1)	2.2 (1.8-2.7)	3.6 (3.0-4.4)
<b>Thromboembolism†</b>							
Events, No.	1,124	31	49	152	294	296	302
Person-years	3,897.488	139.425	291.140	756.390	1,225.451	877.400	386.309
Incidence rate (95% CI)	2.9  (2.7-3.1)	2.2  (1.6-3.2)	1.7  (1.3-2.2)	2.0  (1.7-2.4)	2.4  (2.1-2.7)	3.4  (3.0-3.8)	5.0  (4.4-5.6)
Incidence rate, % (95% CI)	4.2 (3.9-4.5)	3.3 (2.1-5.2)	2.9 (2.0-4.1)	3.0 (2.4-3.7)	3.4 (2.9-3.9)	4.7 (4.1-5.5)	6.9 (6.0-8.0)
<b>Death</b>							
Events, No.	3,766	26	90	561	1,190	963	936
Person-years	4,301.442	147.071	310.708	809.780	1,332.492	975.518	453.103
Incidence rate (95% CI)	8.8  (8.5-9.0)	1.8  (1.2-2.6)	2.9  (2.4-3.6)	6.9  (6.4-7.5)	8.9  (8.4-9.5)	9.9  (9.3-10.5)	12.9  (11.1-13.7)
Incidence rate, % (95% CI)	13.2 (12.7-13.8)	2.0 (1.1-3.6)	4.2 (3.2-5.6)	9.5 (8.4-10.7)	13.8 (12.8-14.9)	15.0 (13.8-16.3)	18.9 (17.4-20.5)

# 1年後の脳梗塞リスクと CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc



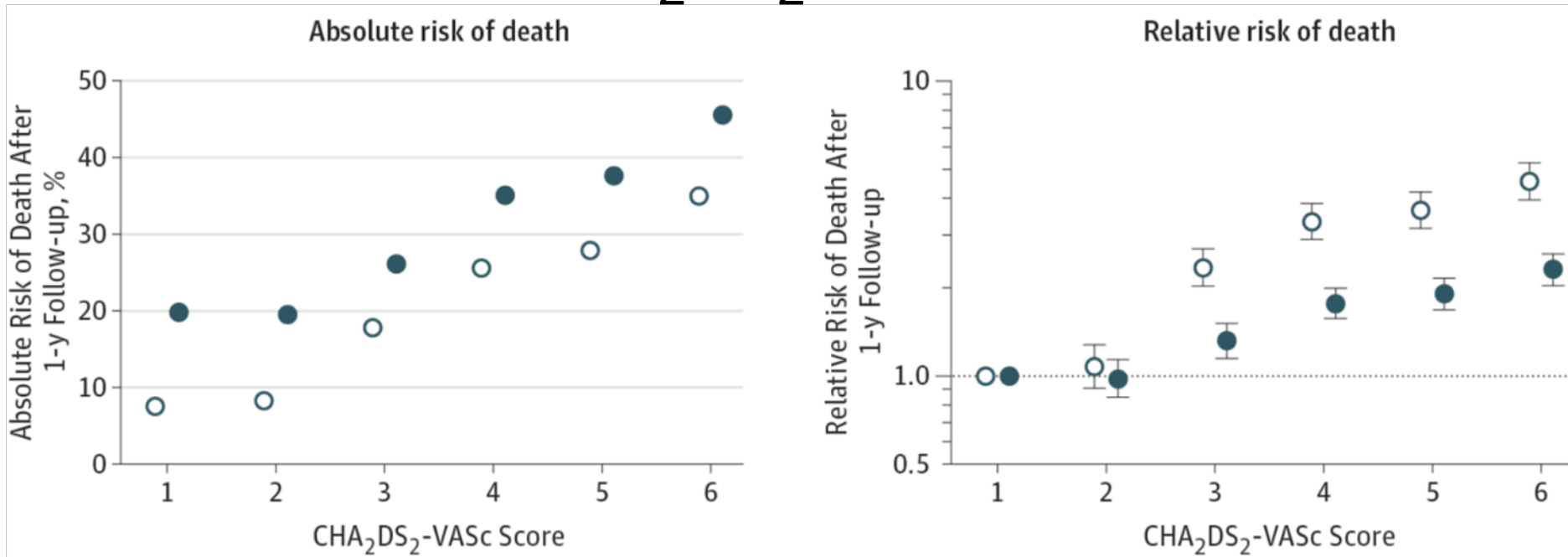
- AF(-)群ではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ より相関あり
- AF(+)群では相関は弱いが $\geq 4$ では相関あり
- 絶対リスクはAF(+)群が一貫して高い

# 1年後の血栓塞栓症リスクと CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc



- AF(+)群ではCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ でのみ相関
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ では絶対リスクはAF(-)  $>$  AF(+)

# 1年後の死亡リスクと CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc



- AF(+)(-)ともにCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc $\geq 2$ では相関あり
- 絶対リスクはAF(+)群が一貫して高い



Table 3. Assessment of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score at 1- and 5-Year Follow-up in the Heart Failure Study Population According to Prior Diagnosis of Atrial Fibrillation<sup>a</sup>

	Without Atrial Fibrillation		With Atrial Fibrillation	
	C Statistic (95% CI)	NPV, % (95% CI) <sup>b</sup>	C Statistic (95% CI)	NPV, % (95% CI) <sup>b</sup>
Ischemic stroke				
At 1 y	0.67 (0.65-0.68)	92 (91-93)	0.64 (0.61-0.67)	91 (88-95)
At 5 y	0.69 (0.67-0.69)	78 (77-80)	0.71 (0.68-0.73)	69 (60-77)
Thromboembolism <sup>c</sup>				
At 1 y	0.63 (0.62-0.64)	88 (87-89)	0.62 (0.60-0.64)	88 (84-92)
At 5 y	0.67 (0.67-0.68)	73 (71-74)	0.69 (0.67-0.71)	61 (51-69)
Death				
At 1 y	0.64 (0.63-0.64)	93 (92-94)	0.63 (0.62-0.65)	94 (91-97)
At 5 y	0.68 (0.67-0.68)	81 (79-82)	0.70 (0.69-0.72)	76 (67-84)

Abbreviation: NPV, negative predictive value.

<sup>a</sup> CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score is calculated as congestive heart failure (1 point), hypertension (1 point), age 75 years or older (2 points), diabetes (1 point), stroke/transient ischemic attack/thromboembolism (2 points), vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque;

1 point), age 65 to 75 years (1 point), female sex (1 point). All study patients had heart failure at baseline.

<sup>b</sup> Using a cutoff value of 1.

<sup>c</sup> Composite end point of ischemic stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, pulmonary embolism, or acute myocardial infarction.

- C statisticはいずれのイベントに対しても0.6-0.7 予測力はmoderateだった
- 1年後の各イベントの陰性適中率はそれぞれ 90%近かったが、5年後には著明に低下した



# その他の追加の解析結果

- AF(+)の定義を
  - ①心不全診断後30日後までに拡大
  - ②フォローアップ中にAFと診断された人にも拡大し、“隠れAF”(当初のAF(-)群の14%)を含めてSensitivity analysisを行ったが結果は変わらなかった
- Study期間を前半2000-2005年と後半2006-2012に分けてsplit sample analysisを行ったがほぼ結果は変わらなかった
- COPD患者を含めてSensitivity analysisを行ったが結果は変わらなかった。

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの各項目と脳梗塞リスク

Individual components of the CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Non-AF		AF	
	Crude RR (95% CI)		Crude RR (95% CI)	
Hypertension	1.30	(1.13-1.51)	1.24	(1.09-1.40)
Age ≥75 years	1.33	(1.17-1.51)	1.34	(1.20-1.49)
Diabetes	1.50	(1.29-1.73)	1.42	(1.25-1.62)
Stroke/TIA/thromboembolism	4.92	(4.34-5.58)	4.40	(3.94-4.90)
Vascular disease	1.32	(1.16-1.51)	1.24	(1.10-1.40)
Age 65-75 years	1.57	(1.34-1.85)	1.64	(1.41-1.90)
Female sex	0.84	(0.74-0.95)	0.96	(0.86-1.07)

*All study patients had heart failure at baseline*

Af(+)(-)にかかわらず、女性という性別は  
脳梗塞リスクを上昇させなかった

# 論文のDiscussion

- 今回の結論
  - 心不全の患者はAFの有無にかかわらず脳梗塞、血栓塞栓症、死亡のリスクが高い
  - CHA2DS2-VAScは1年後の時点でこれらendpointをmodestに予測陰性的中率もmoderate
  - CHA2DS2-VASc  $\geq 4$ ではAF(-)の心不全患者でも脳梗塞、血栓塞栓症、死亡の絶対リスクが高い(特に血栓塞栓症ではAF(-)  $>$  AF(+))
  - 絶対リスクはAfの有無に拘わらず、概ねCHA2DS2-VAScと相関を示す

- 以前、筆者らはAF(-)の心不全患者で脳梗塞、死亡のリスクが高く、ワーファリンで死亡リスクが下がることを示した。

**Table 3** HRs and 95% CIs for the associations between incident heart failure (HF) and risk of subsequent death and stroke

		Death HR (95% CI)	All stroke HR (95% CI)	Ischaemic stroke HR (95% CI)	Haemorrhagic stroke HR (95% CI)	Death and stroke HR (95% CI)
	No HF	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Crude	HF	6.5 (5.9 to 7.2)	2.7 (2.0 to 3.4)	2.9 (2.2 to 3.7)	2.5 (1.4 to 4.5)	5.2 (4.7 to 5.8)
Model 1	HF	6.4 (5.8 to 7.1)	2.6 (2.0 to 3.3)	2.8 (2.2 to 3.7)	2.1 (1.2 to 3.8)	5.1 (4.6 to 5.7)
Model 2	HF	5.6 (5.0 to 6.2)	2.1 (1.7 to 2.7)	2.3 (1.8 to 3.0)	1.8 (1.0 to 3.3)	4.4 (4.0 to 4.9)
Model 2*	HF/-VKA	6.0 (5.3 to 6.6)	2.2 (1.7 to 2.8)	2.3 (1.8 to 3.0)	2.0 (1.0 to 3.7)	4.7 (4.2 to 5.2)
	HF/+VKA	2.9 (1.7 to 4.8)	2.4 (1.0 to 5.8)	3.2 (1.4 to 7.1)	5.4 (1.3 to 21.0)	2.3 (1.3 to 3.8)
	Test effect modification of VKA treatment	p<0.0001	p=0.383	p=0.648	p=0.616	p<0.0001

BMJ Open 2012;2:e000975

- 今回のstudyで、AF(-)の心不全患者でCHA2DS2-VAScスコア $\geq 2$ であれば、脳梗塞の絶対リスクは1年後で1.5%であり、5年後には4%以上となることが分かった。

# AF (-) の心不全患者への CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの臨床応用について

- 年間1%の脳梗塞発生率が抗凝固療法のcut-offとされることが多い
- AF(-)でもVAScスコア $\geq 2$ では抗凝固療法によりbenefitが得られるhigh risk群である可能性あり
- 5年後に脳梗塞or血栓塞栓症を発症した中でAF(-)、(+)の割合は...

	合計	AF(-)	AF(+)
脳梗塞	2670	78%	22%
血栓塞栓症	6696	83%	17%

AF(-)の心不全患者に抗凝固療法？

# 心不全患者の抗凝固療法についての 現在までのエビデンス

- HELAS, WASHと2つのRCTで心不全患者に対して抗凝固を行っても血栓塞栓症の罹患率に有意な変化を認めなかった

Analysis	No ATT	Aspirin	Warfarin
Intention to treat analysis			
No.	99	91	89
Patient-years at risk	217	211	199
Patient-years alive	189 (87.1%)	181 (85.8%)	172 (86.4%)
Composite outcome	26 (26%)	29 (32%)	23 (26%)
Death†	21 [19]	27 [25]	22 [22]
Myocardial infarction†	7 [6]	8 [2]	3 [1]
Stroke†	2 [1]	2 [2]	0 [0]
Hazard ratio (95% CI)‡	0.96 (0.60, 1.54)	1.16 (0.74, 1.85)	0.88 (0.54, 1.43)
Intention to treat analysis, sinus rhythm patients only			
No.	94	80	80
Composite	24 (26%)	26 (33%)	21 (26%)
Death	19	24	20
Myocardial infarction†	7	7	3
Stroke†	2	2	0

Am Heart J. 2004;148(1)

# 心不全患者の 抗凝固療法についての推奨

- 2012ACCPガイドライン
  - 冠動脈病変・心室内血栓がなければ、low EFというだけでは血小板療法・抗凝固療法は推奨しない。
- 2010HFSA(米国心不全学会)ガイドライン
  - AF、様々な塞栓症(PE, stroke, TIAを含む)を合併する心不全なら推奨する。
- 2012ESC HFのコンセンサス
  - sinus rhythmの心不全においてルーチンでワーファリン投与を必須とするに足る理由はない。
- 2010日本 慢性心不全治療ガイドライン
  - 抗凝固の適応
    - 心房細動あるいは血栓塞栓症の既往を有する心不全 (Class I, A)
    - 心腔内血栓が存在するか全身性塞栓症を有する心不全 (Class I, C)
    - 心房細動や血栓塞栓症の既往のない高度心機能低下 心不全 (Class IIa, C)

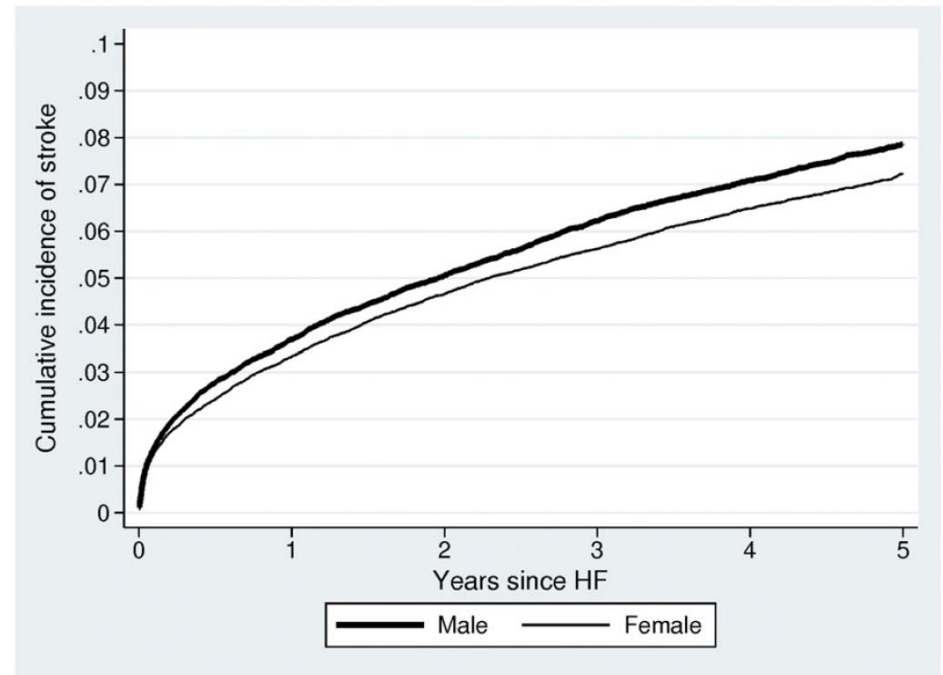
# AF (-) の心不全患者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScによる脳梗塞リスクの 予測力について

- AF(-)の心不全患者でCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScが脳梗塞の予測力はmoderate。これはCHADS<sub>2</sub>スコアと同程度。
- AF(-)心不全患者の1年後の脳梗塞低リスク群の検出率はmoderate。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScのAF(+)患者での予測力と同程度。
- 今回のデータでは、心不全を合併するAF患者では脳梗塞リスクはあまりCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScと相関しなかった。これについては、実はJ型の相関を示している可能性、症例数不足で有意でない変化を拾っている可能性あり。



# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの 個々のリスク因子について

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの一部の項目は脳梗塞リスクを下げるとも報告されたこともある。
- それでもなおCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScは脳梗塞リスクを中等度に予測できる事実が確認された。



Cumulative incidence of stroke for males and females.

Am Heart J 2015;169:396-403.e2.

イベントリスクの検出を良くするため  
スコア項目の項目修正検討必要か

# この論文の強み

- サンプルサイズが国家規模と非常に大きく  
loss of follow-upが非常に少ない
- 高い死亡率のpopulationを研究する上で重要なcompeting risk of deathを考慮した

# Limitations①

- 心エコーデータにはアクセスできなかったため心不全について perserved EF群とreduced EF群を分けていない。  
臨床経過、治療内容も影響すると思われる。
- 今回は初発HFを対象としており、  
心不全患者一般のpopulationとズレがある可能性がある。  
→ただ5年後のリスクも同様に評価し同じトレンドであることを確認。心不全一般のpopulation代用できるだろう
- 心不全という診断名が実際正しいかは確認はしていない。  
(以前同じpopulationで行った研究では心不全診断はSn 29% Sp 99% PPV 81%)  
→そこは主病名心不全での退院患者に的を絞り  
精度を上げる工夫をした

## Limitations②

- イベント発生率が全体的に高い。他のstudyで除外している重症心不全の患者も含むのが一因。
- 今回AF(-)とした中に診断されなかったAF(+)が混じっている可能性は否定できない。  
→follow-up中にAFを発症した患者でも結果が変わらないことを確認
- 他人種に適応可能かは不明
- 50歳未満の若年心不全には適応不可能

# Limitations③

- 喫煙歴に関しては情報がなかった  
→COPD患者を除外せずに解析しても  
結果は同じだった。
- データベース頼りであり、死亡者の中に未診断の脳梗塞が紛れている可能性はある。  
画像での診断はされていないものもある  
脳梗塞のsubtypeは不明。

# 考察①

- 実際にAF(-)の心不全患者にCHA2DS2-VAScを脳梗塞一次予防に適応する上での問題点
  - ModerateのC-statistics → ハイリスク群選別には使用しにくい
  - ModerateのNPV → CHA2DS2-VASc1点、“否定”でも1.5%/yのリスク
  - AFが未指摘の場合は特に、脳梗塞の機序が動脈硬化性orラクナor心原性の確認しないと具体的に一次予防につながらない(抗血小板or抗凝固)
  - 心不全の重症度・コントロール不明

## 考察②

- この先に必要なstudy
  - 脳梗塞予測の感度・特異度を上げるためにCHA2DS2-VAScに縛られず、スコア項目の再検討
  - 心不全自体の重症度・コントロールのデータに応じた(NYHA, EF, 治療内容など)結果の変化の検討
  - Endpointの“脳梗塞”がラクナ、動脈硬化性なのか、心原性脳塞栓症なのか、まで確認したstudy

# ジャーナルクラブ まとめ

- CHA2DS2-VAScスコアはAF(-)の心不全患者の脳梗塞、血栓塞栓症、死亡数と相関した。
- ただ、抗凝固適応の基準として臨床応用するにはまだ不十分
  - 心不全患者でのスコア項目の再選抜・重み付け再検討
  - 心不全のNYHA分類、EF、治療内容ごとの解析
  - 脳梗塞のサブタイプまで絞ったアウトカムの検討

AF(-)心不全の脳梗塞リスクが高いことは事実  
CHA2DS2-VAScを上記の観点から再研究・brush up  
すれば、抗凝固の適応は今後出てくるかも