

臨床医のために

心房細動と脳血栓・塞栓症予防

本間 博

日本医科大学内科学第一

Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation

Hiroshi Honma

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

One of the most clinically important objectives of therapy for atrial fibrillation is the prevention of stroke/thromboembolism. The risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation may be related to multifactorial pathogenesis. The only therapy for atrial fibrillation with the effect of reducing mortality is anticoagulation with warfarin, not antiarrhythmic therapy. However, the management of atrial fibrillation includes a lot of modulating factors and should be carefully carried out on a case-by-case basis.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 129-134)

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, antithrombotic therapy, warfarin, aspirin

心房細動治療の目標は

心房細動の治療は欧米のみならず本邦でも臨床上的大きな問題としていくつかの観点から取り上げられるようになってきた。心房細動（発作性心房細動，持続性心房細動，慢性心房細動）そのものに対する治療として，洞調律化（電氣的徐細動，pulmonary vein isolation）か，あるいは心拍数コントロールかの是非，心房リモデリング（電氣的，機能的，構造的）からみた治療，高血圧，心肥大，血管病，metabolic syndrome，左室拡張能障害と心房細動との相互関係など多数報告されてきている。そして，心房細動治療の目標はというと，a. 動悸，息切れ，眩暈などの症状の緩和 b. 心機能の低下を防ぐ c. 血栓，塞栓症の予防 d. 死亡率の低下，に集約される¹。本稿ではこれら心房細動治療の目標の一つである血栓・塞栓症の予防を中心に述べる。

何故，脳血栓塞栓症の予防が重要か？

今までの報告によると，心房細動例で死亡率を低下させる最も大きな因子は脳卒中による死亡率（24.1%）を低下させることと考えられている^{2,3}。

心房細動発症やその病態に影響を与える因子は

高血圧，弁膜症，左室機能低下などによる心房，肺静脈の伸展，心筋炎，心外膜炎などの炎症，アテローム性動脈硬化，内皮細胞機能障害，内分泌疾患，自律神経系，肥満・睡眠時無呼吸，加齢など心房細動に影響を与える因子は多い¹。

心房細動だけで血栓・塞栓症を起こすか？

心房細動が発症すると血行動態は図1のように悪化する。心房収縮能は低下，心房圧の上昇をきたし心房

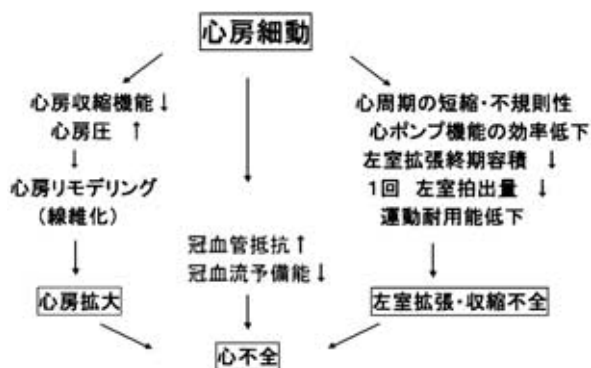


図1 心房細動の循環動態への影響

は拡大していく。一方、心室は収縮、拡張の不規則性から左室拡張終期容積と一回心拍出量が減少し左室拡張不全、収縮不全へと進む。リウマチ性弁膜症に心房細動が合併するとさらにこの血行動態は悪化する。理論的には血流がうっ滞することで凝固系因子の活性化が顕著となりトロンピン形成、フィブリノーゲンの分解でフィブリンが生成され、フィブリン血栓形成へと進む。心房細動で左房に形成される血栓は、フィブリン血栓が多いと言われている。しかし、血流のうっ滞だけで血栓形成、脳塞栓へと進むだろうか。血栓・塞栓症の問題は、臨床上の心不全症状と血栓形成とは必ずしも一致しないことであり、心不全症状が出現する前に血栓・塞栓症を起こす場合もある。

弁膜症を伴わなくても、心房細動が発症すると糖尿病、高血圧、高脂血症、虚血性心疾患、心不全などのリスクがある例とない例では前者の方が有意に脳血栓塞栓症の発症率が高い。このメカニズムとして次のような仮説が立てられている。糖尿病、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、心不全などのリスクが高い患者では、血管内皮機能障害が進行しており、NO、PG-I2などの抗血栓因子が低下、接着蛋白の発現、サイトカインの放出により障害された内皮細胞近傍を流れる血小板が活性化される。細胞膜表面上の組織因子は活性化血小板の表面上で活性化第VII因子(VIIa)と結合して第X因子を活性化させる。活性化第X因子(Xa)は活性化血小板の表面上でプロトロンビナーゼ複合体を形成し、トロンピンを産生しフィブリンが形成される⁴。このように血管内皮機能障害が進行している症例では活性化された血小板は凝固活性を亢進させる方向に働いており、心房細動により血流がうっ滞している心房内ではさらに血栓ができやすくなっていると考えられる⁵。しかし、これはまだ仮説であり今後の研究成果が期待される。臨床ではフィブリン血栓が心房内にできたのを確認することはできるが、それが剝離

して塞栓症を起こした証拠を捉えることは困難である。

心房細動と心腔内血栓形成に関する画像診断として話題になるのは、経胸壁心エコー、特に経食道心エコーでみられる心臓内や大血管のモヤモヤエコー(smoke like echo)、左心耳の血栓像、大動脈のプラークである(図2)。モヤモヤエコーの程度は、血流がうっ滞することによる赤血球の増多、凝集の程度と相関し脳梗塞発症のリスクも高いという臨床結果が得られている⁶。

心房細動に伴う脳梗塞の発症率は

リウマチ性弁膜症に心房細動が合併すると、高率に心腔内血栓が形成され全身の塞栓症を起こすことはすでに知られており治療法は確定されている。従って本稿では、非弁膜症性心房細動の場合について述べる。

欧米の大規模試験の結果：非弁膜症性心房細動例を対象にした5つの大規模試験であるAFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF試験のメタアナリシスによると、プラセボないし無治療例1,236例中で危険因子がない場合の血栓・塞栓症発症率は65歳未満で1.0%、65歳以上では3.5~4.3%であった。血栓・塞栓症発症率が高い危険因子として、血栓・塞栓の既往(11.7%/年)、糖尿病(8.6%/年)、心筋梗塞の既往(8.2%/年)、心不全(6.8%/年)、狭心症の既往(6.7%/年)、女性(6.0%/年)、末梢血管疾患(5.8%/年)、高血圧(5.6%/年)が挙げられた⁷。

本邦の調査結果：Japan Multicenter Stroke Investigator Collaboration(J-MUSIC)の調査では、脳梗塞を発症した15,831例中、心房細動は3,335例に認められ、その内心原性脳塞栓症と診断された症例は78.4%であった。危険因子は高血圧48.7%、糖尿病16.9%、喫煙10.2%、高脂血症9.5%が挙げられており、特に心房細動を伴う患者は伴わない患者に比べると死亡率が有意に高く(16.4 vs 5.0% $p < 0.0001$)、どの年齢層においても心房細動患者の死亡率の方が高値であった²。また、本邦の不整脈薬物療法研究会の報告によると、基礎疾患がない孤立性心房細動例の血栓・塞栓症発症率は0.8%/年であるが、洞不全症候群(3.6%/年)、高血圧(3.2%/年)、虚血性心疾患(3.1%/年)などの基礎疾患を伴う場合は血栓・塞栓症発症率が高いことが示され、発作性心房細動例でも慢性心房細動例と同様に高率であった。また、65歳以上という年齢も無視できない要因であることが明らかにされた⁸。

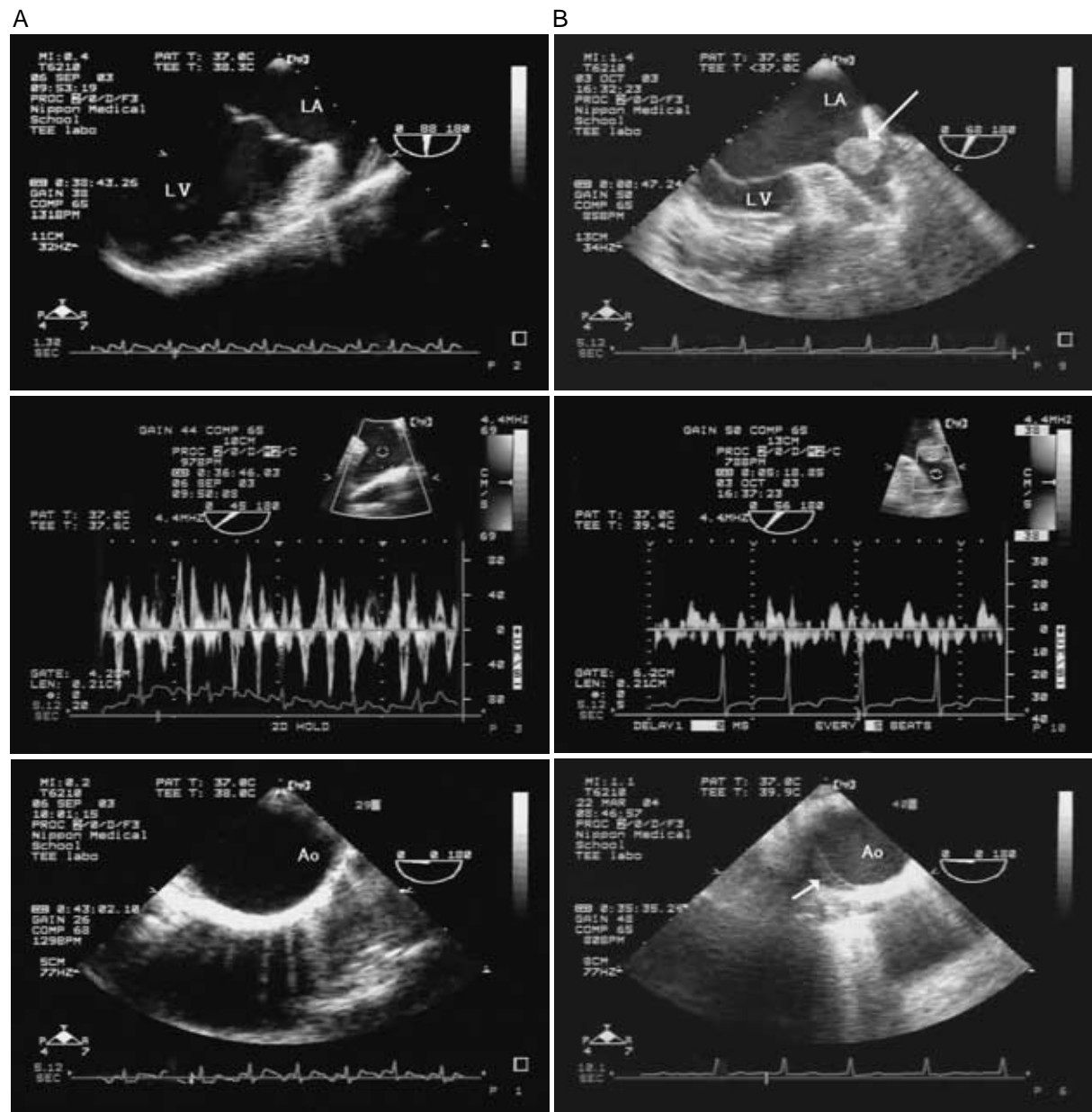


図2 心房細動例の経食道心エコーによる左心房, 左心耳血流速度(パルスドプラによる), 大動脈の所見
 A. 2年以上続く持続性孤立性心房細動. 上段: 左房, 左心耳にモヤモヤエコーはない. 中段: 左心耳のパルスドプラによる最大血流速度は40 cm/秒以上. 下段: 大動脈のモヤモヤやブランクはない.
 B. 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 心房細動に脳梗塞を合併した症例. 上段: 左心房にはモヤモヤエコーが高度であり血栓がある(白矢印). 中段: 左心耳のパルスドプラによる最大血流速度は20 cm/秒以下である. 下段: 大動脈にはモヤモヤとブランク(白矢印)が見られる.
 LA; 左心房, LV; 左心室, Ao; 大動脈

血栓症の予防と効果は証明されているか?

欧米の大規模試験の結果: 上述の大規模試験のメタアナリシスによると, プラセボ投与群 1,802 例中脳梗塞発症率は4.5%, ワーファリン投与群 1,889 例では1.4%, リスク低下率は69% でありワーファリン療法の効果が示された. ワーファリン療法に比べてアスピ

リン療法はリスク低下率が36% (18~44%) で有効性は低い結果であった. しかし, 危険因子のない65歳以下では両療法間で脳梗塞発症率に有意差はなかった. 高リスク群を対象に適用量ワーファリン療法群と低用量ワーファリンとアスピリンとの併用療法群とを比較した試験では, 後者の方が脳梗塞発症率は高い結果であった(1.9% vs 7.9%). 一方, 危険因子のない低リスクの患者を対象とした場合, アスピリン療法を

受けたものと受けないものとは脳梗塞発症率は0.8% vs 2.0% で有効であるという結果が示されたがその投与量は325 mg/日と多い量であった⁹。

本邦の調査結果：Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial (COOPAT) Studyでは、脳梗塞発症率は無投薬群 4.5%/年、ワーファリン療法群 1.5%/年でその有効性が示されたが、抗血小板薬療法群は 4.4%/年で有効性は示されなかった¹⁰。北海道大学の研究報告では脳梗塞のみならず血栓・塞栓症の発症率が無投薬群 3.2%、アスピリン投薬群 3.7%、チクロピジン投薬群 3.8% であったが、ワーファリン投薬群では 1.9% とその有効性が証明された¹¹。また、抗血小板薬の塞栓症予防効果を後ろ向きに検討した調査でもアスピリン、チクロピジンによる塞栓症予防効果は示されなかった¹²。むしろ抗血小板療法は心原性脳塞栓症予防ではなく、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞を予防するものとするのが一般的である。しかし、ワーファリンを使用できない症例では多少の効果（前述の海外の報告ではリスク低下率は36%である）を期待して抗血小板薬が用いられる。ワーファリン療法で欧米の結果と異なるところは、高齢者で平均INR 2.6を越える症例は大出血を起こし易いという点である¹³。

塞栓症を予測するのに有用といわれている検査は

病歴；危険因子のチェック、身体所見；心雑音など、血液検査所見；トロンビンアンチトロンビン III 複合体、フィブリノーゲン、D-ダイマー、リポプロテイン (a)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、心電図；心房負荷、左室負荷所見、経胸壁心エコー；弁膜症の有無、心房サイズの増大、左室機能低下、経食道心エコー；もやもやエコー (smoke like echo, spontaneous echo contrast)、左心耳最大血流速度(特に < 20 cm/sec の場合)、大動脈モヤモヤエコーとブラーク、頭部 MRI・MRA、あるいは CT；脳梗塞、動脈硬化の程度、頸動脈エコー；内膜・中膜の肥厚、プラークの有無、狭窄の有無。

抗凝血療法・抗血小板療法の適応とは

欧米に引き続いて、本邦でも非弁膜症性心房細動例における抗凝血療法、抗血小板療法のガイドラインが作成された¹⁴。症例毎に危険因子（一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心不全）をいくつ持っているかを評価し、リスクの程度に応じて治療法を選択することが基本である。本邦の

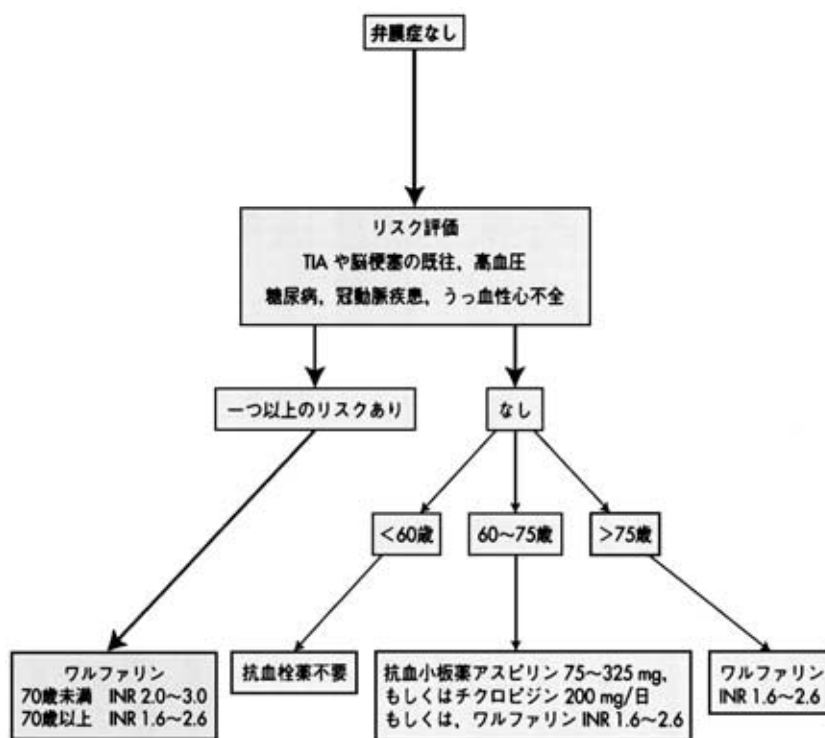


図3 非弁膜症性心房細動症例における抗血栓療法（文献14より引用）

ガイドラインを図3に示す。本邦と欧米のガイドラインで異なるところは、本邦ではワーファリン療法のコントロール目標をPT-INR 1.6~2.6と欧米より低値としたこと(高齢では重篤な出血性合併症が増える)、危険因子が一つもない60歳未満の孤立性心房細動では抗凝固療法、抗血小板療法は必要ないとした点である。

1. ワーファリン療法: 危険因子が1つ以上ある症例ではワーファリン療法が選択される。危険因子がなくても75歳を越えると適応となっているが投与可能かどうか慎重に考慮する。ワーファリンを開始する時は、出血性疾患がないかどうかをチェックした上で、さらに食事の制限が必要になること、ワーファリンの服薬を突然やめないこと、出血が予想される治療前の対処など患者の教育が重要である。ワーファリンは、出血の危険性を考えると外来で投与する時は1~2mg/日の少量から開始して4~5日目でPT/INRを確認しその後の投与量を調節する。PT/INRが目標値に達して安定するまで1回/週で検査した方が安全である。非弁膜症性心房細動の患者の中でも危険因子が複数あり重症と考えられる症例では入院の上ワーファリンを開始する。入院後5mg/日を2~3日投与後PT-INRを検査して投与量を調節していく施設もある。PT-INRを1.6~2.6の間でコントロールすることが重要で、本邦では高齢の場合PT-INRが2.6を越えると急に出血の危険性が高まるので注意が必要である。PT-INRは国際的な指標であり必ず検査し、この値に基いてコントロールすべきであるが1.6~2.6の間は時に不安定になることがありトロンボテスト(TT)値が役に立つこともある。

効きすぎた場合; ワーファリンの減量, ビタミンK投与, 新鮮凍結血漿投与, 乾燥人血液凝固第IX因子複合体投与などの手段をとる。

手術の場合; 手術の5日前からヘパリンに変更し, 活性化部分トロンボプラスチン時間が正常値の1.5~2.5倍になるようにコントロールする。手術の4時間前に中止し, 術後はヘパリンを再開して状態によりワーファリンへ切りかえる。

2. 抗血小板療法: (a) アスピリン療法; 危険因子のない60~75歳が対象となる。日本循環器学会の指針では投与量が75~325mg/日となっているが、本邦では消化器症状や出血傾向などの副作用から通常81~162mg/日が多い。(b) チクロピジン療法; 日本循環器学会の指針ではアスピリン療法と同様の位置づけがなされており投与量は200mg/日である。ワーファリン療法の適応であっても内服管理が困難な場合, 抗血小板療法の適応となる。

結語

心房細動は今後ますます増加していくと考えられる。危険因子を持つ心房細動例の血栓・塞栓症予防にワーファリン療法が有効であることは明らかである。しかし、複数の疾患を持つ高齢者では薬剤の管理能力が問題となるし、PT-INRを高値にすると出血の危険性が高くなる。今後、ワーファリン療法を長期続けた場合の長所、短所を考慮しつつ、ワーファリンに代わる経口抗トロンピン薬(Ximelagatran)などの新薬が出現するまでは、上述のガイドラインに従ってワーファリン、アスピリン、チクロピジンなどの薬剤投与が可能かどうかを検討し、不可能であれば症例ごとに治療法を模索していく以外に方法はないと考える。

文献

- Wyse DG, Gersh BJ: Atrial fibrillation: A perspective: Thinking inside and outside the box. *Circulation* 2004; 109: 3089-3095.
- 木村和美: II 臨床 6-b. 血栓塞栓症; 心房細動に関する大規模臨床試験とガイドライン: 「心房細動」. 山下武志編集, 2004; pp 142-151, Medical View 東京.
- The AFFIRM Investigators: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513.
- Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 17-25.
- 後藤信哉: I 基礎 6. 心房細動と心腔内血栓形成のメカニズム: 「心房細動」. 山下武志編集, 2004; pp 62-69, Medical View 東京.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-647.
- Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
- 不整脈薬物療法研究会: 心房細動と血栓塞栓症: 多施設共同調査. *J Cardiol* 1998; 31: 227-238.
- The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III study (SPAF III)*. *JAMA* 1998; 279: 1273-1277.
- 是恒之宏: COOPAT (Cooperative Osaka Platelet

- Antiaggregation Trial)Study. Therapeutics Research 1996; 17: 4429-4433.
- 11 . Tomita F, Kohya T, Sakurai M, Kaji T, Yokoshiki H, Sato M, Sasaki K, Itoh Y, Konno M, Kitabatake A; for the Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group: Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation analysis of 20000 cases in Japan. Jpn Circ J 2000; 64: 653-658.
 - 12 . 中島和夫, 林由紀子: 慢性非弁膜症性心房細動例の脳血管障害発生率 抗血小板療法及び抗凝固療法の効果 . 脳卒中 1997; 19: 355-360
 - 13 . Yamaguchi T: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. For Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke 2000; 31: 817-821.
 - 14 . 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本心臓ペースティング・電気生理学学会合同研究班: 心房細動治療(薬物)ガイドライン . Jpn Circ J 2001; 65(suppl V) 931-998.

(受付 : 2005年 2月 28日)

(受理 : 2005年 5月 13日)
