

臨床医のために

不整脈と脳血管障害

新 博次

日本医科大学内科学第 1 教室

Cardiac arrhythmia and cerebrovascular disorder

Hirotsugu Atarashi

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

心筋梗塞，心筋症，心筋炎など種々の心疾患に合併する脳血管障害は心原性脳梗塞として知られ，わが国においても多くの研究がなされている．これらのうち不整脈に起因する脳血管障害の多くは心房細動にみられる血栓塞栓症であろう．心房細動は心房の能動的収縮が欠如し，さらに不規則な心室収縮のため心房内圧は上昇し，心房内血栓の形成を助長することになる．心房細動発症から 48 時間以上経過すると血栓形成が促進されると考えられ，心房細動では合併症である血栓塞栓症の治療が必要となるが，現在，わが国では日本人を対象とした臨床成績が少なく，欧米で示された治療指針に基づき薬物治療が行われているのが現状である．

1. 脳血管障害における心原性脳梗塞

心原性脳梗塞の臨床的特徴として，①身体活動時に発症し，発症時に症状（障害）はピークを示す，②異なる脳血管支配領域における一過性脳虚血発作（TIA）ないし脳梗塞の既往を有することが多い，③TIA の持続時間が 1 時間より長いなどがあげられる．欧米における調査によると心原性脳梗塞は脳梗塞全体の 6～23%（約 15%）とされ，わが国における調査では 8～30%であり，この比率は若年者でより高率となる．心原性脳梗塞は，心内に形成された血栓が大動脈を経て脳循環系に塞栓をきたすわけであるが，通常，脳循環への血流供給は 90% が頸動脈系から，残りの 10% が椎骨脳底動脈系によりなされているため心原性梗塞の発症部位も中大脳動脈系が 90% 以上と優位であり，前大

表 1 心房細動における塞栓症のリスクと塞栓症発症率（AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF, SPINAF のプラセボないし無治療群 1,236 例で検討した成績）

	塞栓症の相対危険度	塞栓症発症率（%/年）
塞栓症，一過性脳虚血発作の既往	3.1	11.7
高血圧の既往	1.9	5.6
糖尿病の既往	2.0	8.6
鬱血性心不全の既往	1.7	6.8
心筋梗塞の既往	1.7	8.2
狭心症の既往	1.5	6.7
喫煙者	0.4	2.5
間歇性心房細動	0.9	5.7
一年以上持続の心房細動	0.9	4.4
末梢血管疾患	1.4	5.8
女性	1.3	6.0
年齢	1.4	

AFASAK: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study (1989), BAATAF: Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation (1990), CAFA: Canadian Atrial Fibrillation, Anticoagulation Study (1991), SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (1991), SPINAF: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study (1992) (Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457 より改変)

脳動脈系の発症率は約7%と低い。

## 2. 心房細動と脳梗塞

心房細動患者で脳梗塞をきたすことは臨床的によく知られるところであるが、僧帽弁膜症を有する心房細動患者では37%に塞栓症が認められたとするわが国の調査報告<sup>1</sup>がある。海外では脳梗塞の5.6%、TIAの1.6%が心房細動を有していたとするもの、脳出血の19%、TIAの20%、脳梗塞の29%で心房細動が認められたとするものなど虚血性脳血管障害に心房細動が重要な役割を演じていることがうかがえる。一方、慢性心房細動患者においては13%から高いものでは48%にCTで無症候性脳梗塞の合併が認められたとの報告もある。心房細動における血栓塞栓症は、リウマチ性弁膜疾患では高頻度に合併するとみられているが、その他塞栓症のリスクとして塞栓症・一過性脳虚血発作の既往のほか、うっ血性心不全の既往、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病などがあげられる(表1)<sup>2</sup>。最近ではリウマチ性心疾患の減少に伴い非リウマチ性心房細動としての成績が示されている。非リウマチ性心房細動を有した70歳以上の高齢者136例中60.3%に無症候性脳梗塞を検出し<sup>3</sup>、同様に70歳以上の発作性心房細動例54例の剖検所見でも53.7%に無症候性脳梗塞を認めている<sup>4</sup>。このように心房細動は、慢性のみならず発作性であっても少なからず脳梗塞を併発し、その多くは無症候性であることがうかがえる。すなわち、心房細動患者では高齢者など血栓塞栓症のリスクを有する場合、積極的な抗凝固療法を行うことが必要となる。

## 3. わが国における調査報告

心房細動が血栓塞栓症を合併する頻度は3~5%/年とみられ、発作性心房細動であっても少なからず併発する。最近、わが国において心房細動に関する二つの大規模な調査がなされた。大阪大学関連施設でなされた非弁膜性心房細動722例を追跡調査したCOOPAT (Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) Study<sup>5</sup>と不整脈薬物療法研究会(不整脈専門医の所属する全国22施設)でなされた多数例による後ろ向き調査<sup>6</sup>である。COOPATでは、ワルファリン使用群での脳梗塞発症率は1.5%/年、抗血小板薬使用群で4.4%/年、無治療群で4.5%/年であり、ワルファリン使用で塞栓症発症率が低下することを示したものの、抗血小板薬の脳梗塞予防効果は期待できないという結果であった。不整脈薬物療法研究会による後ろ向き調査では、慢性、発作性をあわせ1970例の心房細動を解析対象と

した。この1970例のうち、初診時に塞栓症の既往のない1819例を一次予防として解析した結果、4.6年の経過観察期間において予防薬なしで経過観察された心房細動では、塞栓症発症率が2.2%/年であったのに対し、ワルファリン使用群で1.4%/年と低下し、アスピリン使用群でも1.4%/年と症例数は少ないもののワルファリン群と類似した結果であった。また、初診時に塞栓症の既往を有した151例を二次予防として解析した結果、全体では2.7%/年の発症率であったが、予防薬が使用されていない場合6.2%/年と高い再発率が示されている。これらわが国の調査結果からも心房細動における塞栓症発症率は欧米とほぼ同様とみなすことができる。また、ワルファリンは現在の不十分な薬剤使用状況においても塞栓症防止効果を示しものと考えられた。一方、アスピリンをはじめとする抗血小板薬の効果は調査対象により異なっており、この点も海外の大規模臨床試験の成績と類似したものであった。

## 4. 血栓塞栓症に対する対応

1996年に公表されたAmerican Heart AssociationのSpecial Report<sup>7</sup>では、血栓塞栓症防止にワルファリンを推奨し、ワルファリンが使用できない場合にアスピリンを使用することが述べられている。また、心房細動の除細動に際し、発症から48時間以上経過したものは、前3週間、後4週間の抗凝固療法を施行すべきであるとしている。すなわち、発症後3日ですでに心房内血栓形成が始まっているとみなされているためである。これらの提言がなされた背景には、近年、その結果が明らかにされた複数の大規模試験がある。これらはいずれも心房細動の血栓塞栓症防止に如何なる治療法が最も効果的であるかを検証するための大規模試験であった。これら大規模試験ではアスピリンはプラセボと比較した場合には効果があるもののワルファリンの効果には及ばないとの成績である。Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III<sup>8</sup>は、一定用量のワルファリン(初期にINR 1.2~1.5となる用量)とアスピリン325mg/日併用群とワルファリンでINR 2.0~3.0に維持した群との比較を行った試験である。その結果、血栓塞栓症発症率は前者で7.9%/年であったのに対し後者では1.9%/年と有意に低率であることが示され、低用量のワルファリンとアスピリンの併用では十分な効果を得ることはできないことが検証された。また、Hylekら<sup>9</sup>は脳梗塞発症防止に至適のINRにつき報告し、INR 2.0~3.0に維持することが最も効果的であることを示している。これらの成績からは、心房細動の血栓塞栓症防止にはワルファリンを使用しINR 2.0~

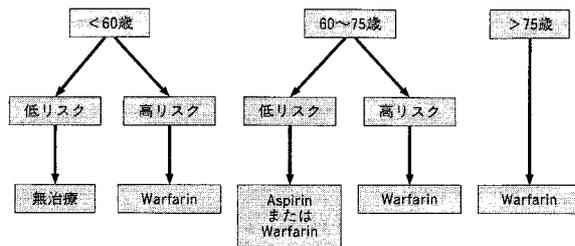


図1 非リウマチ性心房細動における塞栓症予防

3.0に維持することが推奨されることになり、不十分なワルファリンとアスピリンの併用は勧められないことになる。これら海外からの知見と前述のわが国で行われた調査結果をふまえ各症例ごとに安全かつ効果的な対策を立てる必要がある。図1に心房細動における抗凝固療法の指針を示す。この指針にも示されているが、すべての心房細動患者に対し抗凝固療法が必要なわけではない。血栓塞栓症のリスクのない比較的若年者では、抗凝固療法を施行した場合としない場合とで血栓塞栓症の発症率に差がないとされており、無治療で経過観察が可能である。この場合、新たにリスクが合併したときから抗凝固療法を開始すべきであるとされる。

表2 脳塞栓二次予防の抗凝固療法至適治療域を明らかにする無作為前向き試験 文献10)より引用

	高用量群 (n=55)	低用量群 (n=60)
高用量群：目標 INR 2.5 (2.2~3.5)		
低用量群：目標 INR 1.9		
脳梗塞発症	1 (0.6%/yr)	2 (1.2%/yr)
出血性合併症	6 (3.5%/yr)*	0 (0%/yr)

\* : p<0.05.

わが国において、海外の臨床成績をそのまま当てはめるべきではないとの考えがあり、特に INR の目標を 2.0~3.0 にすることに関しては議論があるところである。国立循環器病センターの山口ら<sup>10)</sup>は無作為前向き試験(表2)にて INR 2.5 (高用量群)ないし 1.9 (低用量群)の2群で脳梗塞発症率を比較したところ、高用量群で有意に出血性合併症の頻度が高いことと、低用量群でも塞栓発症率が高くないことから INR 1.9 前後での管理が望ましいとしている。しかし、実際には高用量群の INR は 2.2~3.5 の範囲で経過観察されており、厳密には INR 2.0~3.0 を越える範囲での出血性合併症をみたものであり、出血性合併症の発現頻度は高値となった可能性もある。実際、食生活を十分管理す

ることは不可能であり、不用意な併用薬服用などの要因が出血性合併症の発現頻度を高めているとみられる。なお、INR 2.0~3.0 は日本で汎用されているトロンボテストで 17~9% に相当するとされているが、実際に対応するトロンボテストの数値は各施設により異なり、日本医科大学付属病院においては、現在のところトロンボテスト 13% 前後が INR 2.0 に対応している。

## 文 献

1. 沢山俊民, 寒川昌信, 長谷川浩一, 川井信義, 前田如矢, 広木忠行, 荒川規矩男, 井上清, 本間請子, 酒井章, 松村準, 和田勝, 水谷孝昭: 最近の僧帽弁狭窄症 500 例における加齢, 心房細動, 塞栓の関連について. 日内会誌 1983; 72: 10-15.
2. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457.
3. Yamanouchi H, Nagura H, Mizutani T, Matsushita S, Esaki Y: Embolic brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation: a clinicopathologic study in the elderly. Neurology 1997; 48: 1593-1597.
4. Yamanouchi H, Mizutani T, Matsushita S, Esaki Y: Paroxysmal atrial fibrillation: high frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients. Neurology 1997; 49: 1691-1694.
5. 是恒之宏: COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) Study. Ther Res 1996; 17: 4429-4433.
6. 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; 4: 227-238.
7. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG: Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. Circulation 1996; 93: 1262-1277.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996; 348: 633-638.
9. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE: An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1996; 335: 540-546.
10. 山口武典: 非弁膜性心房細動患者における脳梗塞の予防に関する研究. 厚生省循環器病研究報告集(平成9年度)(国立循環器病センター編). 1998; p. 509.

( 受付 : 1999 年 7 月 21 日 )

( 受理 : 1999 年 8 月 6 日 )