

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

治療学 (2001.09) 35巻9号:965～968.

【心房細動 集積しつつある研究成果】  
心房細動の薬物療法  
抗凝固療法

川村祐一郎, 菊池健次郎

# 心房細動の薬物療法 3

## 抗凝固療法

川村祐一郎 菊池健次郎

Yuichiro Kawamura (講師), Kenjiro Kikuchi (教授): 旭川医科大学第一内科

### ● はじめに

心房細動 (AF) の重篤な合併症として脳塞栓をはじめとする心原性塞栓症があることは周知のとおりである。特に、AF において左心房や左心耳に形成された血栓は大梗塞を来すことが多く<sup>1)</sup>、初発の脳梗塞により 71%が死亡あるいは高度の永続した神経障害を来すとする報告もある<sup>2)</sup>。したがってその予防は臨床上極めて重要な問題である。

従来、ワルファリンによる抗凝固療法と、アスピリンなどの抗血小板療法を、その得失を考慮したうえでいかに使い分けるべきかが議論されてきているが、今なお整然とした適応基準の確立には至っていないように思われる。

本稿では、主に非弁膜症性 AF (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) を対象とし、大規模臨床試験を含めたいくつかの研究をもとに、現時点でのこの問題についての見解をまとめてみたいと思う。

### ● 心内血栓の診断

心原性塞栓症の診断および予測において、塞栓源である心内血栓の証明が極めて重要であることは論を俟たない。心内血栓の検出率は、経胸壁エコー法では極めて低く、経食道エコーにおいて高い<sup>3)</sup>。エコー上の所見として、心内血栓の直接描出のみならず、**図 1**のごとく左房内に流動する異常エコー像 (もやもやエコー:

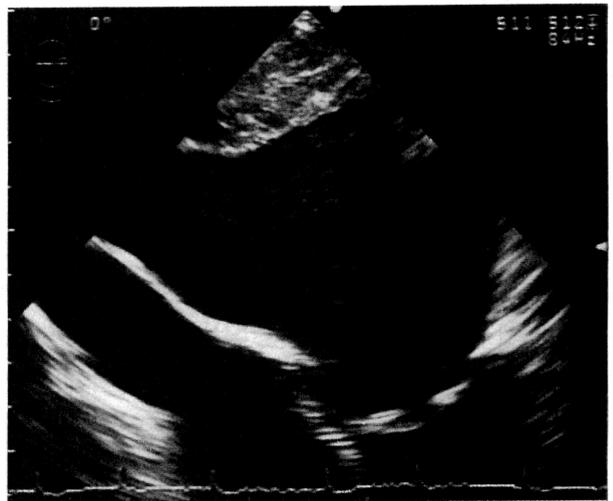


図 1 経食道エコー法によるもやもやエコー像  
図上部の拡張した左房内に流動するもやもやエコー像がみられる。

spontaneous echo contrast) も心原性塞栓症の危険因子として重要である<sup>3)</sup>。もやもやエコーの検出感度も経食道エコーにおいて高く、心内血栓診断において極めて有用な検査法であるといえるが、やや侵襲的であるという欠点がある。

なお、直接の心内血栓描出以外の、塞栓症発症と関連する心エコー所見として、左房径拡大<sup>4)</sup>、左室機能障害<sup>4)</sup>、僧帽弁輪の石灰化<sup>5)</sup>があげられている。

### ● 心原性塞栓症の予防治療

心原性塞栓症に対する抗凝固療法と抗血小板療法の比較を論じた欧米での大規模臨床試験が

いくつか知られている。詳細は他稿にも掲載済みなので省くが、要約すると、ワルファリンはNVAF患者の塞栓症予防に極めて有効（塞栓症発症を70%減少）だがアスピリンはこれに劣る（20~40%減少）ということになる。特に、以下にあげるような塞栓症のハイリスク群すなわち高血圧（SPAF（Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study）では収縮期血圧 $>160$  mmHg<sup>4)</sup>）、高齢者（同じく76歳以上の女性<sup>4)</sup>）、脳梗塞/TIA（一過性虚血発作）の既往<sup>4)</sup>、心不全（エコー上の左心機能障害<sup>4)</sup>）、冠動脈疾患といった条件を有するNVAF患者ではアスピリンによる塞栓症予防は困難であり、ワルファリンの使用は必須であると考えられる。

また、ワルファリンの長所として、決して高価な薬剤ではないので、患者の経済的負担が少ないという点があげられる。

さらに重要なことは、ワルファリンの使用は厳密な凝固系コントロールのうえで行うべきであるという点である。例えば上記SPAFにおけるハイリスク条件のいずれかを有するNVAF患者を対象として行われたSPAFIII<sup>6)</sup>では、ワルファリンを投与してINRを2.0~3.0（トロンボテストで9~17%）にコントロールした群（523例）と、INR 1.2~1.5の用量のワルファリン+アスピリン325 mgを投与した群（521例）で比較したところ、年間塞栓症発症率は前者で1.9%、後者で7.9%であった。すなわち治療目標としてINR 2.0~3.0の範囲にコントロールすることが推奨された。

### ● ワルファリン処方の実際

上記のごとく、少なくともハイリスク群NVAF患者の塞栓症予防において、INRを指標として厳密なコントロールを行うという条件下で、ワルファリンはアスピリンに勝るという結果が出ている。それにもかかわらず、実際NVAF患者の外来診療においてワルファリンを処方されるケースが意外に少ない、また処方されてもコントロールが必ずしも厳密ではない症例が少なくないという事実は多くの医家が経験するところである。このことはわが国だけの現

象ではなく、欧米の調査でも、AFでワルファリンの禁忌ではない症例の15~44%にワルファリンが処方されているに過ぎないという<sup>7)</sup>。

ワルファリンの処方、および投与量の厳密なコントロールを妨げる要因としては以下のようなものが考えられる。

①他の要因（薬剤、食物など）に影響を受けやすい薬剤であること。

②上述のごとく、高齢者こそ塞栓症のハイリスク症例である反面、高齢者にまたワルファリンによる出血性合併症が高いこと<sup>8)</sup>。出血性合併症の可能性は、ワルファリンを投与すべく患者にインフォームドコンセントを行った時に拒否の要因になると同時に、医師側にとっても逡巡の要因になる（逆に、脳梗塞/TIAの既往というリスクを有する症例には積極的にワルファリンが投与される傾向にある<sup>9)</sup>）。興味深いことに、塞栓症の予防効果以上に出血性合併症を重視してワルファリンを処方しない傾向は、一般医よりもむしろ循環器専門医において大であるという<sup>10)</sup>。また、その医師が過去の診療においてワルファリンによる出血性合併症を経験しているか否かも、ワルファリン処方の大きな決定要因となる。

③すべての医療施設が、ワルファリン服用患者受診時に即時に凝固系をチェックでき、その数値に応じて投与量を増減させるというシステムに必ずしもなっていない。この場合、ワルファリンの処方が見合わせられるか、あるいは処方されても、大規模臨床研究におけるものとはほど遠い、低めの処方量（万が一にも出血性合併症は避けたいという観点から）に止まっている場合が少なくない。

そこで、「有効量のワルファリンで出血性合併症は増加しないのか」「低用量のワルファリンで塞栓症は阻止できないのか」という2つの重要な命題が浮かび上がる。前者については、SPAFIIIにおいてINR 2.0~3.0では少なくとも出血性合併症は増加しなかった<sup>6)</sup>。また後者については、BAATAF（Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation）において、INR

1.5~2.7にコントロールしたワルファリン投与群と非投与群(アスピリン(+))または(-)の比較で年間脳梗塞発症率は0.4% vs 3.0%と有意差がみられた<sup>5)</sup>。また、SPAFIIIで、血栓塞栓が発症した時点でのINRの強度別発症率を比較すると、INR 1.5~1.9(高用量群も低用量+アスピリン群も含まれている)の患者の年間発症率と、INR 2.0~2.4の範囲でのそれとは差がなかった(2.0% vs 1.6%)<sup>6)</sup>。以上より、推奨強度以下であるINR 1.5~2.0の範囲の強度のワルファリン療法も血栓塞栓症予防にある程度の効果を発揮しうると考えられる。

### ● わが国での現状

以上は欧米における研究であり、以下に本邦でのAF症例治療の指針を考えるうえで重要と思われる臨床研究をいくつか紹介する。

不整脈薬物療法研究会による「心房細動と血栓塞栓症:多施設共同調査(1998年, 1819例)」<sup>11)</sup>では、全AF患者のうち何らかの塞栓症予防薬が投与されていたのは56.0%で、ワルファリン16.5%、抗血小板薬39.5%であった。塞栓症年間発症率は予防薬非投与群2.2%、ワルファリン群1.4%、アスピリン群1.4%と、ワルファリン群、アスピリン群に差がなかった。

北海道大学循環器内科グループによる「心房細動患者の脳梗塞の実態と抗血栓療法の実態(2000年, NVAf 2173例)」<sup>1)</sup>の調査結果では、53%に塞栓症予防薬が投与されていたが、その大多数は抗血小板薬であり、ワルファリン投与は8%のみであった。脳梗塞を含む虚血性事故の発症率は予防薬非投与群3.2%、ワルファリン群1.9%、抗血小板薬群3.8%とワルファリン群で最も低い傾向にあった。以上2者は後ろ向き研究であるため薬剤の投与量がコントロールされておらずさまざまである。

COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) 試験(1996年, NVAf 738例)<sup>12)</sup>は前向き研究で、脳梗塞年間発症率は予防薬非投与群4.5%、ワルファリン群1.5%、抗血小板薬群4.4%とワルファリン群で有意に低値であった。

ワルファリン投与量を設定したのものとして、脳梗塞/TIAの既往を有する80歳未満のNVAf患者の脳梗塞再発および出血性合併症についての厚生省班研究では、低用量ワルファリン群(INR 1.5~2.1)と高用量ワルファリン群(INR 2.2~3.5)で、脳梗塞年間再発率は1.2% vs 0.6%と統計学的差はなく、逆に出血性事故年間発生率は0% vs 3.5%と有意に後者で高かった。

以上のわが国の成績からいえることは、①AFに対し、ワルファリンはもとより抗血小板薬すら投与されていない症例が意外に多く、そのような例の塞栓症発症率は予防薬投与例と比較すると低くないので、今後は正していくべきである、②ワルファリンの血栓塞栓症予防効果は確かに他の治療より高いが、出血性合併症も無視し得ず、低用量ワルファリン療法や抗血小板療法も十分考慮に値する治療である、という2点にまとめることができよう。

なお、抗血小板薬としてアスピリンとともにわが国で頻用されるチクロピジンについては、前述の不整脈薬物療法研究会の調査<sup>11)</sup>では138例(7.6%)に投与されていたが、塞栓症年間発症率1.1%とワルファリン、アスピリンよりもむしろ低い値であった。注目すべき結果であるが、ワルファリン投与例(301例, 16.5%)の半数以下の対象での成績であり、今後の検討を要する。

### ● おわりに

NVAf患者の血栓塞栓症の予防について、ワルファリンによる抗凝固療法を中心に、主に大規模臨床研究の結果に基づいてまとめたが、これまで述べてきたように投与方法について必ずしも一定の見解をみていない部分も多く、また欧米と本邦での相違もみられる。現在進行中のものも含め、わが国での前向き研究のさらなる進展が望まれる。

なお、発作性AFの除細動を外来ないしは入院下で行う際にも、心内血栓の確認あるいは短期的な抗凝固療法をいかに行うかは重要な問題であり、経食道エコーの使用の可否とも関連して各施設ごとのプロトコルができつつあるが、

詳細は別稿に譲ることにする。

#### 文献

- 1) 富田文, 甲谷哲郎, 北島顕. 日本臨床 2000 ; 58 : 1326-34.
- 2) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Arch Intern Med 1987 ; 147 : 1561-4.
- 3) 内山真一郎. Cardiac Practice 1998 ; 9 : 305-11.
- 4) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Circulation 1991 ; 84 : 527-39.
- 5) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1990 ; 323 : 1505-11.
- 6) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lancet 1996 ; 348 : 633-8.
- 7) Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 41-6.
- 8) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lancet 1994 ; i : 687-91.
- 9) McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett ELC. Arch Intern Med 1995 ; 155 : 277-81.
- 10) Chang HJ, Bell JR, Devoo DB, Kirk JW, Wasson JH. Arch Intern Med 1990 ; 150 : 81-4.
- 11) 不整脈薬物療法研究会. J Cardiol 1998 ; 31 : 227-38.
- 12) 是恒之宏. Ther Res 1996 ; 17 : 4429-33.