
Committee Report

**高齢者の心房細動と血栓塞栓症の
実態: 多施設共同調査**
**Survey of Atrial Fibrillation and
Thromboembolism in the Elderly:
A Multicenter Cooperative Study**

不整脈薬物療法研究会

Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy

Abstract

A multicenter, retrospective study was undertaken to survey the prevalence of thromboembolism complicated with atrial fibrillation and the efficacy of treatment in both elderly and younger patients.

The primary prevention group consisted of 1,810 patients without prior cerebral thromboembolism, and was divided into the elderly patient group (≥ 65 years old, 588 patients) and younger patient group (< 65 years old, 1,222 patients). The elderly group had higher prevalences of chronic atrial fibrillation (65.3% vs 56.4%, $p < 0.001$) and ischemic heart disease and hypertension (16.8% vs 9.3% and 34.2% vs 24.4%, respectively, $p < 0.001$) and lower prevalence of treatment with warfarin (9.2% vs 20.1%, $p < 0.001$). Elderly patients with mitral valve disease and hypertension had lower prevalence of treatment with warfarin as compared with younger patients ($p < 0.001$). This was also true for the secondary prevention group of 147 patients with prior history of cerebral infarction ($p < 0.001$). During the mean follow-up period of 4.6 years, patients with underlying cardiac diseases had a higher risk of thromboembolism compared with those without cardiac diseases for both the elderly (12.1% vs 6.1%, $p < 0.05$) and younger (7.5% vs 3.6%, $p < 0.02$) groups. Treatment with antiplatelets or warfarin could reduce the risk of thromboembolism in the elderly group ($p < 0.1$) and the younger group ($p < 0.001$). The risk of major hemorrhagic complication, *i.e.*, gastrointestinal tract or intracranial hemorrhage, was quite low in patients receiving antithrombotic drugs.

The present study indicates that the attitude toward the use of warfarin for prevention of thromboembolism is conservative and the risk of thromboembolism is higher in elderly patients with atrial fibrillation in Japan. Our attitude to the use of antithrombotic drugs in elderly patients with atrial fibrillation needs to be modified.

—J Cardiol 1998; 33(1): 27-35

Key Words

■ Thromboembolism

■ Atrial fibrillation

■ Anticoagulants

■ Aspirin

■ Aging

はじめに

心房細動を合併した例では、非合併例に比べて血栓塞栓症(以下、塞栓症)の合併頻度が高く、心房細動例の塞栓症の独立した危険因子として、年齢、高血圧、糖尿病、心不全の既往などの臨床背景が知られている¹⁻³⁾。高齢者では塞栓症の危険が増すので、高齢者でこそ抗凝固療法の必要性が強調されているが、一方

では抗凝固療法による出血の合併も増加する^{4,5)}。

我が国の心房細動を合併した高齢者の塞栓症予防の実態については、多数例を対象とした報告は少なく、不明な点が多い^{4,6,7)}。そこで不整脈を専門とする研究者を対象として行った後ろ向き調査⁸⁾をもとに、65歳以上の心房細動例の塞栓症予防の実態について、65歳未満の症例と比較検討した。

連絡先: 富山医科薬科大学医学部 第二内科 井上 博: 〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Toyama

Address for reprints: INOUE H, MD, FJCC, The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Sugitani 2630, Toyama 930-0194

Manuscript received October 16, 1998; accepted October 23, 1998

対象と方法

1991年1月-1993年12月に22の参加施設(33頁「研究参加施設および研究者」参照)で診療を受けた心房細動例の後ろ向き調査を実施した。対象と方法の詳細については既報⁸⁾のとおりであるが、今回はその中から初診時のデータに不備のある9例を除いた一次予防例1,810例を、初診時の年齢によって65歳以上の群(高齢者群)と65歳未満の群(若年者群)に分けて検討した。

検討した臨床背景は心房細動、心疾患および塞栓症予防薬の種類で、転帰として塞栓症、出血(頭蓋内出血と消化管出血)、死亡を検討した。心疾患については調査票に記載された診断をそのまま採用し、以下の心疾患のみられないものを基礎心疾患なしとした。基礎心疾患としては、虚血性心疾患、弁膜症(僧帽弁およびその他の弁膜症)、心筋症、先天性心疾患、高血圧、洞不全症候群、Wolff-Parkinson-White(WPW)症候群が調査されたが、これらの中から虚血性心疾患、僧帽弁膜症、高血圧、洞不全症候群を解析の対象とした。他の心疾患は高齢者では頻度が少ないため、今回の解析対象から除外した。複数の基礎心疾患を有する場合には、それぞれの疾患を重複して集計した。

調査の終点は塞栓症の合併とし、塞栓症の合併のない例では最終観察時を終点とした。初診時に塞栓症の既往がある例や塞栓症を発症して初めて参加施設を受診した147例は、二次予防調査群とした。今回は塞栓症の既往のない一次予防調査群の結果を中心に解析した。

塞栓症はカルテの記載から一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)、可逆性虚血性神経障害(reversible ischemic neurologic disability: RIND)、脳梗塞、末梢動脈の塞栓を集計した。これらの虚血性脳血管障害の原因には塞栓症のほかに血栓症があるが、今回の検討では両者の区別は行わず、単に塞栓症として一括した。出血については臨床的に重要である頭蓋内出血と消化管出血を合併症とし、鼻出血、血尿、結膜の出血はいずれも程度が軽く合併症には含めなかった。また脳塞栓に由来する出血性梗塞は、出血とはせず単に脳梗塞とした。

塞栓症予防薬は、既報⁸⁾のとおり aspirin (warfarin 以外の予防薬の併用を含む)、warfarin (他の予防薬の併

Table 1 Clinical characteristics of elderly and younger patient groups with atrial fibrillation: Primary prevention group

	Younger group	Elderly group
No. of patients	1,222	588
Male (%)	68.5	57.8
Distribution of age (yr)	60-64: 24.3% 50-59: 37.7% <50 : 38.0%	≥80 : 11.0% 70-79: 46.4% 65-69: 42.6%
PAF (%)	43.6	34.7*
Heart disease* (%)		
None	25.9	23.3
IHD	9.3	16.8
MVD	26.5	21.7
HT	24.4	34.2
SSS	5.9	7.8
Drugs (-; %)	42.3	47.2

Younger group: <65 years old, Elderly group: ≥65 years old, Drugs: Antiplatelets and anticoagulant.

* $p < 0.001$.

PAF=paroxysmal atrial fibrillation; None=no heart disease; IHD=ischemic heart disease; MVD=mitral valve disease; HT=hypertension; SSS=sick sinus syndrome.

用を含む)、ticlopidine、その他に分類した。追跡期間中に予防薬の内容が変更されている例では、最終観察時あるいは塞栓症発症時の投薬内容を採用し、その薬剤が追跡期間中継続して投与されていたものとして解析した。この解析方法は「治療意図(intention to treat)」に基づいた解析の逆であるが、塞栓症や出血合併時の実際の投薬内容を明らかにするためと解析の簡便性のために採用した。

数値は平均±標準偏差で表した。頻度の群間比較は χ^2 検定で行い、両群の基礎心疾患、予防薬処方、死因の分布については独立性の検定を行った。 $p < 0.05$ を統計学的有意差の基準とした。

結 果

1. 臨床背景

一次予防調査の対象となった1,810例の臨床背景をTable 1にまとめた。心房細動のうち発作性のものの頻度は、若年者群(43.6%)のほうが高齢者群(34.7%)に比べて有意に高かった($p < 0.001$)。基礎心疾患の分布にも差がみられ($p < 0.001$)、虚血性心疾患およ

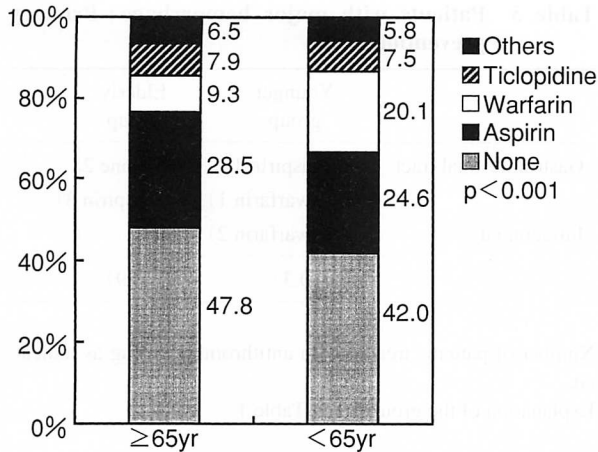


Fig. 1 Distribution of antithrombotic treatment in the elderly group (≥ 65 years old) and the younger group (< 65 years old): Primary prevention group

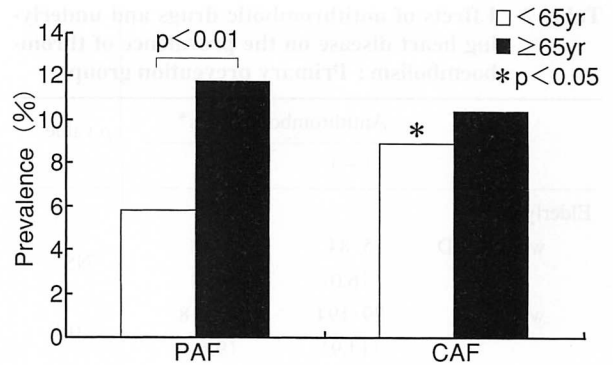


Fig. 3 Prevalence of thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) and chronic atrial fibrillation (CAF)
* p value compared to younger patients with PAF.

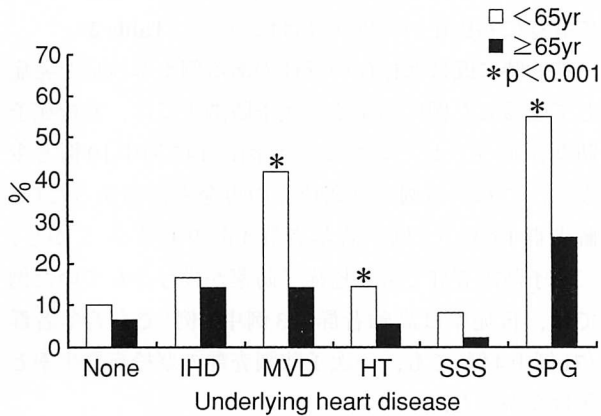


Fig. 2 Prevalence of warfarin treatment in patients with various underlying diseases
* p value compared to elderly group.
SPG = secondary prevention group. Other abbreviations as in Table 1.

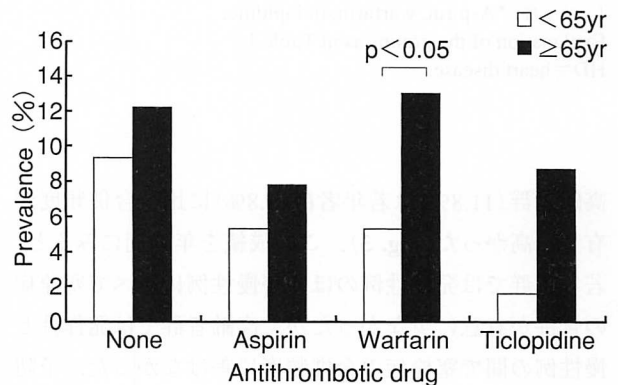


Fig. 4 Antithrombotic treatment and prevalence of thromboembolism

び高血圧が高齢者群で多かった。

最終観察時あるいは塞栓症発症時の塞栓症予防薬の内訳を Fig. 1 に示した。予防薬の分布は両群で差があり ($p < 0.001$)、warfarin の使用例が高齢者群で少なかった (9.3% vs 20.1%)。Warfarin の使用頻度について、基礎心疾患別に検討した結果を Fig. 2 に示す。ここでは、二次予防調査群 147 例についての結果を比較のために示した。基礎心疾患のない例、虚血性心疾患、洞不全症候群では高齢者群と若年者群の間で warfarin の使用頻度に有意差はなかったが、僧帽弁疾患、高血圧、二次予防調査群では高齢者群で warfarin の使用頻度が有意に低かった (いずれも $p < 0.001$)。

2. 塞栓症

4.6 年の平均追跡期間に 156 例の塞栓症の発生 (8.6%, 1.7%/年) をみた。高齢者群 64 例 (10.9%), 若年者群 92 例 (7.5%) で、高齢者群で有意 ($p < 0.02$) に頻度が高かった。塞栓症の内訳は、TIA が高齢者群 16 例、若年者群 22 例、RIND がそれぞれ 1 例と 2 例、脳梗塞が 40 例と 58 例、末梢動脈の塞栓症が 7 例と 10 例で、内訳については両群間で有意差はなかった。

塞栓症の合併に関する層別解析結果を Figs. 3, 4 に示す。心房細動の種類別にみると、慢性心房細動では高齢者群 (10.4%) と若年者群 (8.9%) の間に塞栓症の合併頻度に差はなかったが、発作性心房細動の場合には

Table 2 Effects of antithrombotic drugs and underlying heart disease on the prevalence of thromboembolism: Primary prevention group

	Antithrombotic drugs*		p value
	(-)	(+)	
Elderly group			
without HD	5/84 (6.0)	3/48 (6.3)	NS
with HD	29/194 (14.9)	21/218 (9.6)	<0.1
p value	<0.05	NS	
Younger group			
without HD	5/165 (3.0)	6/139 (4.3)	NS
with HD	43/352 (12.2)	26/563 (4.6)	<0.001
p value	<0.001	NS	

() : %. *Aspirin, warfarin, ticlopidine.

Explanation of the groups as in Table 1.

HD=heart disease.

高齢者群(11.8%)は若年者群(5.8%)に比べ合併頻度が有意に高かった(Fig. 3)。この成績を年齢別にみると、若年者群では発作性例のほうが慢性例に比べて塞栓症の合併が有意に少なかったが、高齢者群では発作性と慢性例の間で塞栓症の合併頻度に差はなかった。予防薬別に塞栓症の合併頻度をみると、warfarinが投与されていた場合、高齢者群では若年者群に比べて有意に塞栓症の合併頻度が高かった(Fig. 4)。他の治療群では高齢者群のほうが塞栓症の合併頻度が高い傾向にあったが、統計学的に有意な差とはならなかった。

基礎心疾患の有無で検討すると、高齢者群でも若年者群でも心疾患があると塞栓症の発生頻度は有意に高くなった(それぞれ12.1% vs 6.1%, $p < 0.05$; 7.5% vs 3.6%, $p < 0.02$)。更に予防薬の効果を検討するため、年齢群別に基礎心疾患あり・なし、予防薬投与(aspirin, warfarin, ticlopidine)あり・なしに分類して塞栓症の合併頻度を比較した(Table 2)。その結果、基礎心疾患のない例では高齢者群でも若年者群でも、予防薬投与の有無で塞栓症の発生頻度に有意差はなかった。しかし、基礎心疾患のある場合には予防薬投与群で塞栓症の発生は抑制された(高齢者群 $p < 0.1$, 若年者群 $p < 0.001$)。

Table 3 Patients with major hemorrhage: Primary prevention group

	Younger group	Elderly group
Gastrointestinal tract	2 (aspirin 1, warfarin 1)	5 (none 2, aspirin 3)
Intracranial	2 (warfarin 2)	0
	4 (0.3)	5 (0.9)

() : %

Number of patients treated with antithrombotic drug as indicated.

Explanation of the groups as in Table 1.

予防薬が投与されていなかった例について基礎心疾患の有無と塞栓症の関係を検討してみると、いずれの年齢群でも基礎心疾患のない場合は、ある場合に比べて有意に塞栓症の合併頻度は低かった(Table 2)。

初診時に既に塞栓症の既往のある例や塞栓症を発症して受診した例に関する二次予防調査では、塞栓症予防薬が投与されていなかった例は147例中19例と少なく、これらの例では塞栓症の再発率は高かった(高齢者群15例中3例, 若年者群4例中1例)。しかし、二次予防調査群でも塞栓症予防薬が投与されていた例では、再発率は高齢者群(43例中1例)でも若年者群(71例中4例)でも、一次予防調査群の塞栓症発生率と差はなかった。

3. 出血の合併

経過観察期間中に頭蓋内出血および消化管出血を9例に認めた(Table 3)。高齢者群5例中の2例では塞栓症予防薬が投与されていなかったが、残りの3例ではaspirin (warfarin以外の他剤の併用を含む)が投与されていた。一方、若年者群で出血の合併をみた4例のうちaspirinが投与されていたのは1例にすぎず、残りの3例ではwarfarin (他剤の併用を含む)が投与されていた。Warfarinが投与されていて頭蓋内出血を合併した2例は、これが原因で死亡している。

4. 死亡例

経過中27例(うち高齢者群15例)が死亡した。26例の死因は判明しており、その内訳は脳梗塞6例(高齢者群3 vs 若年者群3例), 頭蓋内出血2例(0 vs 2例), 肺炎5例(5 vs 0例), 悪性腫瘍8例(7 vs 1例), 心臓死

4例(0 vs 4例), その他1例(0 vs 1例)であった。死因の内訳は両群で差があり($p < 0.01$), 高齢者では肺炎と悪性腫瘍による死亡が多く, 若年者では頭蓋内出血と心臓死が多い。

考 案

高齢者群の心房細動例を若年者群のそれと比較すると, 以下の特徴を示した。まず, 高齢者群では慢性心房細動の頻度が高く, 基礎心疾患の内訳では虚血性心疾患と高血圧の頻度が高かった。塞栓症に関しては, 高齢者群ではwarfarinによる抗凝固療法の頻度が低く, 塞栓症の合併頻度が高かった。Warfarinを投与されていた場合でも, 高齢者では塞栓症の合併頻度が高かった。高齢者群では発作性と慢性心房細動で塞栓症の合併頻度に差はなかったが, 基礎心疾患を合併する場合には合併しない場合に比べて, 塞栓症の発生頻度が高くなった。

1. 年齢と塞栓症

心房細動自身の発生頻度は加齢とともに増加することはよく知られた事実である^{1,2,9)}。一方, 心房細動の合併症である塞栓症の危険因子に加齢が含まれることは, 最近の5つの大規模試験をまとめて解析した成績³⁾で示されている。岩手県の地域住民を対象としたTohgiら¹⁰⁾の疫学調査では, 心房細動例の塞栓症の合併頻度は60代で1.4%/年, 70代で2.2%/年であり, 心房細動を合併しない一般住民の塞栓症発生率(それぞれ0.4%/年, 0.8%/年)に比べて高い。今回の検討では初診時に65歳以上の高齢者群では塞栓症の合併頻度は2.4%/年であり, Tohgiらの成績に近い頻度を示した。弁膜症のない発作性心房細動例で塞栓症の予防薬が投与されていない例を検討した中島ら⁷⁾の成績によると, 65歳未満の群(平均年齢52.4歳)では虚血性脳血管障害の合併頻度は2.5%/年であったのに対し, 65歳以上の群(平均年齢73.6歳)では4.8%/年と約2倍であった。今回の我々の検討でも, 予防薬投与例を含めての解析ではあるが, 高齢の発作性心房細動では若年の発作性心房細動例に比べて塞栓症の頻度は約2倍となっており(Fig. 3), 高齢者で塞栓症の発生頻度が高いことが改めて示された。

加齢に伴い塞栓症の合併頻度が上昇することの原因として, 一つには加齢による凝固能の亢進が挙げられ

る^{11,12)}。高齢者では血漿フィブリノーゲン濃度が上昇し, そのほか第V・VII・VIII因子の増加とアンチトロンビンの減少が生じる。一方, 線溶系活性については低下するという成績と変化がないとする成績がある。以上の凝固・線溶系活性の変化は血栓や塞栓症の発生を促す方向に作用するが, これらの変化は著明なものではなく, 健康高齢者では凝固系に大きな障害をもたらすほどの変化ではないとされる¹¹⁾。

心房細動に合併する脳梗塞の原因は全て塞栓症によるものではなく, その20-40%にはアテローム血栓性梗塞, ラクナ梗塞が関係している¹³⁻¹⁵⁾。これらには当然動脈硬化が関係しており, 加齢に伴いそれらに基づく脳梗塞の頻度は増加する。経食道心エコー図により大動脈の硬化性病変があると, 脳梗塞の頻度が高くなる^{16,17)}。心房細動例では穿通枝領域のラクナ梗塞もみられるが, この危険因子として大動脈の硬化性病変のほかに年齢と高血圧が指摘されている¹⁷⁾。抗血小板薬や抗凝固薬の投与を受けていない高齢者の心房細動34症例(平均年齢79.2歳)の凝血的分子マーカーを検討した神田ら¹⁸⁾の成績では, 凝固・線溶系の亢進を示すもの23.5%, 血小板機能の亢進を示すもの23.5%, 両者の混在を示すもの14.7%, 異常を示さないもの38.3%であった。したがって, 高齢者の心房細動では, 血栓症による脳梗塞例の増加が脳梗塞頻度の増加に影響している可能性がある。

2. 塞栓症発生に影響する他の要因

年齢以外に心房細動例の塞栓症発症に影響する要因として, 塞栓症の既往, 心不全, 高血圧, 糖尿病などが独立した因子であることが欧米の大規模試験で明らかにされている³⁾。今回の検討で, 二次予防調査群でも予防薬が投与されている場合には, 塞栓症の再発率は一次予防調査群のそれと同程度であり, 二次予防の重要性が示唆された。

基礎心疾患の影響についてみると, これがある例では高齢者群でも若年者群でも基礎心疾患のない例に比べて塞栓症の頻度が上昇した。若年者で基礎心疾患がない場合には, 塞栓症の予防薬が投与されていなくても塞栓症の合併頻度は低く(0.7%/年), 他の研究者^{3,5)}の成績を支持する結果であった。

心房細動の種類(発作性と慢性)が塞栓症発生に影響するか否かについては, 必ずしも成績の一致をみてい

るわけではない。中島ら⁷⁾、Petersenら¹⁹⁾、Todaら²⁰⁾、富田ら²¹⁾は、発作性心房細動では慢性の場合に比べて塞栓症の合併頻度は低いとしているが、BAATAF²²⁾、SPAF²³⁾の成績では両群で差はなかった。我々の成績では、若年者群において発作性の例は慢性例より塞栓症の合併頻度が低かったが、高齢者群では両者に差はなかった。したがって、心房細動の種類と塞栓症の関係を調べる場合には、年齢などの他の要因を考慮に入れることが重要であるが、中島ら⁷⁾は65歳以上の高齢者においても発作性例のほうが慢性例に比べて塞栓症の合併頻度が低いとしている。

3. 塞栓症予防薬

非リウマチ性心房細動例の塞栓症予防に対するwarfarinの有効性については多くの大規模試験³⁾や二次予防試験²⁴⁾で確認されているが、aspirinの効果については意見の一致をみていない。SPAF-IIの成績⁵⁾では、75歳以下の非リウマチ性心房細動例の塞栓症発生率はaspirin投与群とwarfarin投与群で有意差はなかった。しかし、75歳を超える例ではwarfarin投与により虚血性脳血管障害の発生頻度はaspirinに比べて低下するが、頭蓋内出血の頻度は高くなった⁵⁾。75歳以下の例で塞栓症の危険因子(高血圧、心不全や血栓塞栓症の既往)がない場合には、aspirin投与群では塞栓症の発生頻度は0.5%/年と低値であった。SPAF²³⁾とAFASAK²⁵⁾をまとめて解析した成績³⁾では、高血圧のある例でaspirinは塞栓症を抑制することが示されている。最近のaspirin投与例を対象に検討されたSPAF-III²⁶⁾でも、高血圧と年齢が塞栓症の独立した危険因子であった。したがって、このような例では左房内血栓に由来する塞栓症のほかに、アテローム血栓性梗塞やラクナ梗塞の関与が示唆される。

65歳以下で危険因子(高血圧の既往、脳塞栓やTIAの既往、糖尿病)がない場合には、予防薬の投与がなくても塞栓症の危険性は極めて低い^{3,15)}。本研究の結果でも、基礎心疾患がない若年者群では予防薬が投与されていなくても、塞栓症の発生率は0.7%/年と低値であった。しかし、この発生頻度は岩手県の疫学的調査¹⁰⁾で示された60代の一般住民の脳梗塞発生頻度(0.38%/年)に比べると高い。

高齢者の心房細動例に対する予防薬の効果を検討した我が国の成績では、山之内ら⁴⁾は二次予防には

aspirin(再発率25.7%/年)は有効ではなく、warfarin(4.4%/年)が有効であるとし、長尾ら⁶⁾も低用量の抗凝固療法の有効性(再発率4.1%/年)を示唆している。非リウマチ性心房細動例の二次予防を検討したEAFT(1,007例、平均年齢73歳)²⁴⁾の結果では、warfarinの再発予防効果はaspirinとプラセボに比べて優れており、aspirinの予防効果は弱かった。我々の一次予防の成績では、基礎心疾患のある場合には予防薬(aspirin, warfarin, ticlopidine)の投与により、塞栓症は高齢者群でも若年者群でも低下した(**Table 2**)。しかし、予防薬が投与されていた場合でも高齢者群では若年者群に比べて塞栓症の発生率は高い傾向を示し、殊にwarfarin投与群では有意差となった。これは、warfarin投与例の出血の合併症が高齢者群ではみられなかったことを考慮すると、抗凝固療法の強度が不十分であった可能性がある。今回の検討では、基礎心疾患のない場合には高齢者群でも若年者群でも予防薬の投与は塞栓症の発生率を低下させなかった(**Table 2**)。これには、基礎心疾患のない例ではそもそも塞栓症の発生頻度が低いことが関係していると思われる。

一般的に高齢者では服薬のコンプライアンスに問題があること、出血の危険性が高いことなどからwarfarinの投与が敬遠される傾向にある²⁷⁻²⁹⁾。また抗凝固の強度も高齢者では低めに設定される傾向にある²⁸⁾。我々の検討でも高齢者群でwarfarinが投与されている頻度は低かった。心房細動の塞栓症予防にwarfarinを使用する医師の数は、大規模試験の成績が明らかになるにつれ増加することが報告されている²⁹⁾。今回の我々の調査は1991-1993年の症例を対象としており、ちょうど5つの大規模試験の最後のSPINAF³⁰⁾が報告された前後の時期にあたる。したがって、今回の高齢者のwarfarin使用頻度が低かったことは、我が国の専門家の間でもいまだwarfarinを積極的に使用する姿勢が確立される以前の成績を反映している可能性がある。しかし、1995年の時点で心房細動例18,676例を検討した富田ら²¹⁾の調査でも、抗血栓療法を受けていたのは全体の56.7%で、その中でticlopidineが45.1%、aspirin 31.0%、warfarin 23.8%であり、warfarinの使用頻度は低かった。

高齢者でもwarfarinによって塞栓症の二次予防が可能であることが山之内ら⁴⁾やその他の研究者^{6,24)}によって示されており、海外の大規模試験の成績⁵⁾から

も高齢者でこそ warfarin 投与が推奨されている。今後我が国においても高齢者、殊に基礎心疾患(高血圧も含む)を合併している場合には、warfarin の積極的な投与が望まれる。

4. 本研究の問題点・限界

本研究には問題点および限界が幾つかあることは既に報告したとおりである⁸⁾。後ろ向き調査であるため観察期間中に塞栓症などを合併して他の医療機関に入院した場合には集計から漏れた可能性がある。その結果、我が国の他の調査^{7,21,31,32)} に比べて塞栓症の合併頻度が若干低くなっている。ただし、Toda ら²⁰⁾ の報告(1.6%/年)と同程度の頻度であった。また塞栓症の予防薬については主治医の判断で選択されており、無作為試験ではない。Warfarin の抗凝固療法の強さも様々であり、warfarin 投与群として全体をまとめるには問題がある。高齢者群では warfarin が投与されているにもかかわらず非投与例と同程度の塞栓症合併率を示したことは、投与量が不十分であった例が多いことを示唆している。今回の調査では抗凝固療法の強さを詳細に調べることは出来なかった。しかし高齢者で warfarin を投与されていた例で二次予防調査群を含めても消化管出血や頭蓋内出血の合併をみなかったことは、warfarin の投与量が少なかったことを示唆する。

基礎心疾患の診断は一定の診断基準を設けることなく、調査票に記載されている診断をそのまま採用した。最近の心房細動と塞栓症の関係を検討した大規模試験³⁾ はリウマチ性のものを除外して行われることが大部分であるが、本研究では約13%の例に僧帽弁狭窄症がみられた。それでも本研究の結果ではToda ら²⁰⁾ の成績と同様、塞栓症が少なかった。これには症例選択、後ろ向き調査の制限、民族差などが関係している可能性がある。

塞栓症については、脳梗塞のほかにTIAやRINDも含めて検討し、これらの原因として塞栓症と血栓症を分けなかった。心房細動例でも脳血栓が原因で脳梗塞を生じる例が20%程度存在する^{13-15,17)}。これが塞栓症予防薬の効果に実際どの程度影響しているかを評価することは難しい。また薬物の効果を判定するにあたって、最終観察時点で服用していた薬剤が追跡期間を通して投与されていたものとして解析した。この方法の問題点については既に述べたとおりである⁸⁾。

本研究には以上のような問題点、限界があるが、我が国の高齢者の心房細動では抗凝固療法の行われる頻度が低く、逆に塞栓症の頻度は高いことを明らかにした。高齢者でこそ抗凝固療法の必要性が強調されている今日、我が国においても高齢者の心房細動例の塞栓症予防についてももう少し積極的な治療方針を採用すべきである。

謝 辞

本研究の解析にあたって天野博司氏の協力をいただいたことを感謝する。

研究参加施設および研究者

北海道大学循環器内科: 桜井正之, 四倉昭彦, 佐藤 実, 伊東敏弘, 北島 顕
山形大学第一内科: 池田こずえ
筑波大学内科: 久賀圭祐
日本大学第二内科: 渡辺一郎, 高橋義和
日本大学駿河台病院循環器内科: 八木 洋, 杉本賢治, 大塚雄司
日本医科大学第一内科: 新 博次, 遠藤康実, 野村敦宣, 松本真, 小野寺威夫, 北山浩気
順天堂大学循環器内科: 中里祐二, 小倉俊介, 住吉正孝, 大野安彦, 戸隆隆司
東京大学第二内科: 村川裕二, 及川直樹, 岩沢邦明
東京医科歯科大学第一内科: 鈴木文男, 本川克彦, 平尾見三, 寺井知子, 石原直子, 川良徳弘, 比江嶋一昌
慶應義塾大学呼吸循環器内科: 三田村秀雄, 南雲美好
関東中央病院内科: 野崎 彰, 杉本恒明, 郭 宗徳
東邦大学第三内科: 杉 薫, 円城寺由久
東京都立広尾病院循環器科: 桜田春水
昭和大学第三内科: 小林洋一, 千代田和美
国立名古屋病院循環器科: 加藤林也, 渡辺俊也
京都府立医科大学第二内科: 井上大介
富山医科薬科大学第二内科: 井上 博, 藤木 明, 水牧功一, 下野真由美, 林 秀樹
京都大学第三内科: 堀江 稔, 土屋邦彦, 綿貫正人, 高橋綾子, 大林和彦, 湯月洋介
香川県立白鳥病院内科: 坂東重信, 近藤直樹
九州大学循環器内科: 梶木晶子
大分医科大学第一内科: 犀川哲典, 高倉 健, 原 政英
熊本大学循環器内科: 奥村 謙

要 約

多施設共同で後ろ向きに、高齢者の心房細動の血栓塞栓症(以下、塞栓症)発症の実態および予防薬の効果を若年者の心房細動と比較した。

脳塞栓症の既往のない一次予防調査群1,810例のうち、初診時に65歳以上の高齢者は588例、65歳未満の若年者は1,222例であった。高齢者群では若年者群に比べて、慢性心房細動の頻度が高く(65.3% vs 56.4%, $p < 0.001$)、基礎疾患として虚血性心疾患および高血圧の頻度が高く(それぞれ16.8% vs 9.3%, 34.2% vs 24.4%, $p < 0.001$)、塞栓症予防薬ではwarfarinの使用頻度が低かった(9.2% vs 20.1%, $p < 0.001$)。基礎疾患別に比較すると、僧帽弁疾患、高血圧例では高齢者群のwarfarin使用頻度が低く、また脳塞栓症の既往のある147例の二次予防調査群でもwarfarinの使用頻度が低かった(いずれも $p < 0.001$)。平均4.6年間の経過観察期間中に、高齢者群および若年者群とも、基礎疾患を有する例で塞栓症の合併頻度が有意に高く(それぞれ12.1% vs 6.1%, $p < 0.05$; 7.5% vs 3.6%, $p < 0.02$)、warfarinや抗血小板薬によって高齢者群($p < 0.1$)および若年者群($p < 0.001$)とも塞栓症の頻度は低下した。塞栓症予防薬による重篤な出血(消化管、脳)の合併頻度は低かった。

以上の結果は、我が国では高齢者の心房細動に対するwarfarinの投与は消極的であり、塞栓症の合併頻度が高いことを示している。塞栓症の予防を目指した治療方針の見直しが必要である。

J Cardiol 1999; 33(1): 27-35

文 献

- Cairns JA, Connolly SJ: Nonrheumatic atrial fibrillation: Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; **84**: 469-481
- Kalman JM, Tonkin AM: Atrial fibrillation: Epidemiology and the risk and prevention of stroke. *PACE* 1992; **15**: 1332-1346
- Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1449-1457
- 山之内 博, 名倉博史, 大川義広, 蔵本 築, 松田保: 心房細動例における脳梗塞再発の予防的治療: 抗凝固療法(ワーファリン)とアスピリン治療の比較. *神経内科* 1987; **26**: 273-279
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; **343**: 687-691
- 長尾毅彦, 濱本 真, 神田明美, 宮崎徳蔵, 赫 彰郎: 高齢者心房細動合併脳塞栓症における低用量抗凝固療法. *日老医学会誌* 1994; **31**: 711-715
- 中島一夫, 一之瀬正彦: 老年者発作性心房細動患者の虚血性脳血管障害発症率に関する研究. *日老医学会誌* 1996; **33**: 273-277
- Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy: Atrial fibrillation and thromboembolism: A Multicenter Cooperative Study. *J Cardiol* 1998; **31**: 227-238 (in Jpn with Eng abstr)
- 藤島正敏: 日本人の脳血管障害. *日内会誌* 1996; **85**: 1407-1418
- Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M: The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: Effects of age, hypertension and anti-hypertensive treatment. *Eur Neurol* 1991; **31**: 126-130
- 前川 正, 衣笠恵士, 高久史磨: 血液疾患. *in* 老年病学(村上元孝, 亀山正邦編), 南江堂, 東京, 1976; pp316-342
- 前川 正: 血液凝固能: 線溶能. *治療* 1976; **58**: 353-359
- Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, Halperin J: Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1988; **148**: 1785-1788
- Olsen TS, Skriver EB, Herning M: Cause of cerebral infarction in the carotid territory: Its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion. *Stroke* 1985; **16**: 459-466
- Britton M, Gustafsson C: Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 1985; **16**: 182-188
- 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
- Shinokawa N, Hirai T, Takashima S, Obata Y, Hiraoka Y, Kameyama T, Asanoi H, Inoue H: Transesophageal echocardiographic findings of cortical and perforating infarctions in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 1997; **29**(Suppl II): II-43-II-48 (in Jpn with Eng abstr)
- 神田明美, 濱本 真, 長尾毅彦, 市塚 肇, 宮崎徳蔵, 賀来 俊, 赫 彰郎: 高齢者心房細動患者における凝血学的分子マーカーの検討. *日老医学会誌* 1993; **30**: 382-386
- Petersen P, Godtfredsen J: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; **17**: 622-626
- Toda G, Akiyama K, Sakuragawa K, Iliev II, Hayano M, Yano K: Thromboembolic complication in atrial fibrillation in a long-term follow-up: The relationship with underlying disease, type of atrial fibrillation, and antithrombotic therapy. *Jpn Circ J* 1998; **62**: 255-260

- 21) 富田 文, 甲谷哲郎, 桜井正之, 北畠 顕: 循環器外来における心房細動の実態: 北海道19,000例の調査から. 臨薬理の進歩 1998; **19**: 167-172
- 22) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1505-1511
- 23) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final results. *Circulation* 1991; **84**: 527-539
- 24) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; **342**: 1255-1262
- 25) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; **I**: 175-179
- 26) 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. *JAMA* 1998; **279**: 1273-1277
- 27) Kutner M, Nixon G, Silverstone F: Physicians' attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 1590-1593
- 28) McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett EL: Physician attitudes about anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 277-281
- 29) Stafford RS, Singer DE: National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 2537-2541
- 30) Ezekowits MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1406-1412
- 31) 是恒之宏: COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) Study. *Therap Res* 1996; **17**: 4429-4433
- 32) 中島一夫, 一ノ瀬正彦, 高田進一: 心房細動患者の虚血性脳血管障害に関する研究. *日老医会誌* 1995; **32**: 497-502