

診療所における心房細動のワルファリンによる抗凝固療法—脳塞栓予防効果と合併症

Anticoagulation with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in Out-Patient Clinic
— Effects on the Prevention of Cerebral Infarction and Its Complications

小松 親義* 井関 治和

Chikayoshi KOMATSU, MD*, Harukazu ISEKI, MD

小松循環器科・内科

要 約

背景 非弁膜症心房細動 (NVAF) による脳塞栓症の予防として、ワルファリンが極めて有用であることは多くの大規模試験により証明され、欧米では広く用いられているが、出血に対する懸念もあり本邦ではまだ十分に普及していない。特に診療所で使用されることはまれである。この度当診療所で過去18年間、心房細動に施行したワルファリンによる抗凝固療法の成績を報告する。

方法 症例は発作性および慢性心房細動202例。非弁膜症心房細動 (NVAF) 175例、弁膜症を伴う心房細動 (VAF) 27例。プロトロンビン時間 (PTT-INR値) を1.6-2.6の範囲に入るようにワルファリンを調節して投与した。初期の例ではトロンボテスト (TT) を用いてTTで10%-30%の範囲にはいるようにコントロールした。NVAFで1個以上の危険因子 (65歳以上、高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、脳梗塞の既往、虚血性心疾患) を持つ例を対象としてワルファリンを投与し、脳梗塞、脳出血、他の重篤な出血等の発症頻度を検討した。

結果 平均3.6年の追跡期間中、脳梗塞は6/727例/年 (0.8%) に、脳出血は2/727例/年 (0.27%) に、重篤な消化管出血は6/727例/年 (0.8%) に生じた。欧米ではNVAFにはPTT (INR) 値2.0-3.0が推奨されているが、この度の成績では1.6-2.6の範囲で欧米の成績と同様の塞栓予防効果が認められ、重篤な出血も少なかった。

結論 心房細動に対するワルファリン療法はPTT (INR) を1.6-2.6に調節することにより、診療所でも安全に施行することが可能であり、脳塞栓症の予防に極めて有用であった。

<Keywords> Atrial fibrillation
Cerebral infarction
Non-valvular atrial fibrillation
Anticoagulation
Warfarin

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 186-194

はじめに

弁膜症特に僧帽弁狭窄症に伴う心房細動や人工弁、深部静脈血栓症などではワルファリンによる抗凝固療法は塞栓症予防のため必須の治療法として以前より使用されて来たが、非弁膜症心房細動 (NVAF) では、ワルファリンが有効であるか否か長い間論争の的であった。しかし1989年から1992年にかけて欧米で5つの大規模臨床試験が施行され、そのいずれもが脳塞栓症を7割前後減少させ、これに対して脳出血などの重篤な出血性副作用は年間1%前後と

極めて少なかった¹⁻⁵⁾。以後欧米ではNVAFに対してもワルファリンが積極的に使用されてきたが、我が国では出血に対する懸念もあり普及するのが遅れた。特に診療所ではワルファリン投与時に必須の検査であるトロンボテストやPTT (INR) 値を検査センターに依頼するため、来院当日の測定値によりワルファリンの投与量を決めることができないこともネックとなっていた。しかし近年PTT (INR) の迅速診断キットが発売され、診療所でも数分でPTT値を測定できるようになった。人口の高齢化に伴い心房細動による脳塞栓症が年々増加している昨今、診療所でも塞栓症のリスクのある心房細動に対してはワルファリンの積極的な使用が望まれる。

*小松循環器科・内科

257-0011 秦野市尾尻 931-7 けやきビル 2 階

E-mail: chi-koma@mue.biglobe.ne.jp

2008年8月6日受付, 2008年8月14日受理

表1 Clinical Characteristics of the Patients.

症例数	202例
平均年齢	68.1 ± 9.4歳
性別 (男/女)	108例 / 94例
非弁膜症心房細動	175例
弁膜症に伴う心房細動	27例
慢性心房細動	119例 (149例)
発作性心房細動	83例 (53例)
内慢性心房細動に移行した例	30例
発作性心房細動のまま	42例
洞調律に復したものの	11例
高血圧	99例 (49%)
糖尿病	32例 (17%)
うっ血性心不全	57例 (28%)
虚血性心疾患	34例 (17%)
脳梗塞の既往	41例 (20%)
なし	21例 (13%)

対象および方法

1. 対象

対象は弁膜症および以下の危険因子をひとつ以上有する非弁膜症の発作性および慢性心房細動。危険因子は(1)年齢65歳以上、(2)高血圧、(3)うっ血性心不全、(4)糖尿病、(5)脳梗塞の既往(6)虚血性心疾患の6つとした。NVAF175例、VAF27例、計202例。

2. 方法

PTT (INR) を1.6-2.6の設定範囲に入るようにワルファリンを調節して投与した。但し初期の例ではトロンボテスト (TT) を指標として、TT値が10%-30%の間に入るように調節した。ワルファリンは2mgより開始し、1週毎にPTT値を測定して投与量を増減し、設定範囲に入った後は1カ月毎にPTT値を測定してワルファリン量を調節した。ワルファリン5mgまで増量しても設定範囲に入らない例ではブコローム (パラミジン) 300mgを併用し、ブコローム300mgにワルファリンを1mgから開始し、0.25mgずつ慎重に増量した。

表2 危険因子と危険因子の数.

1) 65歳以上	1個	66例
2) 高血圧	2個	64例
3) 糖尿病	3個	50例
4) うっ血性心不全	4個	18例
5) 脳梗塞の既往	5個	4例
6) 虚血性心疾患		

データは対象例の診療録から収集した。対象202例のすべての診療録は保存されており、PTT (INR) 値、その他の検査結果もすべて診療録とともに保存されていた。平均PTT (INR) 値やその達成率は過去3年間のPTT値すべてのデータから算定した。それ以前のPTT値、TT値は各症例の検査結果から無作為に抽出した5つの検査値を平均して算定した。脳梗塞、出血などのイベントもすべて診療録によって記録した。

結果

1. 対象と患者背景

対象例202例のうち、男性108例 (53.5%)、女性94例 (46.5%)、平均年齢68.1 ± 9.4歳 (投与開始時年齢)。追跡期間、平均43.0 ± 34.4カ月 (3-156カ月)。NVAF 175例、VAF 27例。

慢性心房細動 (Caf) 119例、発作性心房細動 (Paf) 83例、発作性心房細動の内その後慢性に移行した例30例。これを慢性に含めると慢性心房細動が149例 (73.7%) となる。発作性心房細動のままであった例42例、洞調律に復した例11例。この内動悸や息切れなどの自覚症があって受診した例は93例、自覚症が全くなく、健診や受診時たまたま発見された例が86例、不明23例であった。危険因子の内、高血圧は99例 (49%)、糖尿病は32例 (17%)、うっ血性心不全は57例 (28%)、脳梗塞の既往は41例 (20%)、虚血性心疾患は34例 (17%) に認められた (表1)。脳梗塞の既往例にはTIAは含めず、明らかな四肢麻痺を残した例だけとした。糖尿病では境界型は含めなかった。うっ血性心不全も胸部レ線で肺うっ血が認められ、利尿薬、ジギタリス、ACE阻害薬などの投薬を要した例のみとした。危険因子の数は1個だけの例は66例、2個64例、3個50例、4個18例、5個4例であった (表2)。

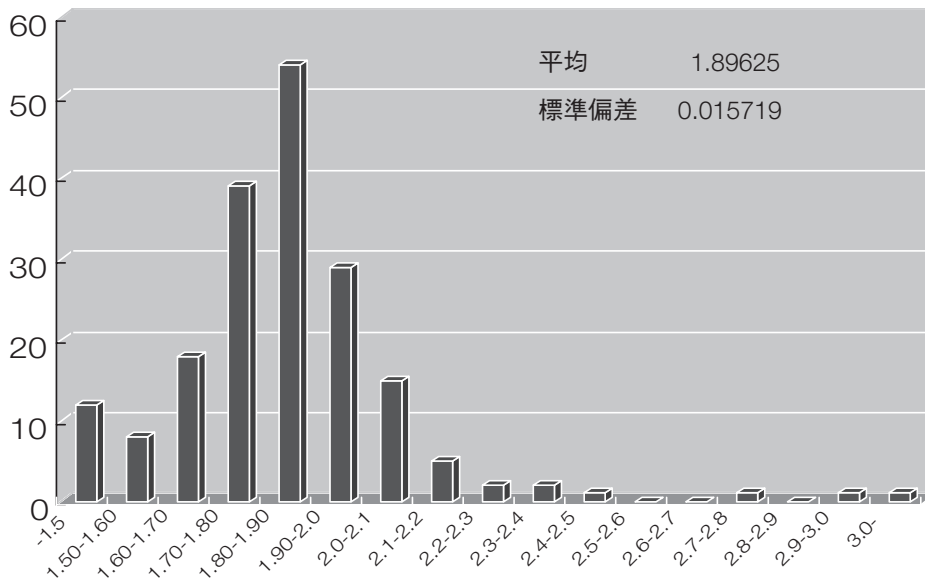


図 PT INR 平均値.

2. PTT (INR) 値と併用薬

投与開始直後のPTT (INR) 値を除いた過去3年間のすべてのPTT (INR) 測定値の平均値は 1.89 ± 0.19 であった。PTT (INR) を用いた例では、設定範囲に入ってからPTT (INR) 1.6-2.6の設定範囲内に含まれた達成率は71.0%であった。1.59以下は24.70%、1.6-2.0は46.7%、2.1-2.6は24.3%、2.7-3.0は2.9%、3.1-4.0は1.0%、4.1以上は0.4%で、95.7%は2.6以下であった(図)。ワルファリンの平均投与量は 2.62 ± 0.82 mg (1-5 mg)。194例(96%)ではワルファリン5 mg以内で設定範囲内にコントロールできたが、8例では5 mgでもコントロールできずにブコローム(パラミジン)の併用を要した。ブコローム300 mgを併用した例ではワルファリンの平均投与量は 1.5 ± 0.62 mg (0.75-2.5 mg)であった。TTだけでコントロールした症例は12例で、平均TT値は 25.3 ± 13.5 %であった。2例ではPTTとTTを併用した。アスピリンが142例(70.3%)で併用された。またチクロピジンは47例(23.3%)で併用され、アスピリン、チクロピジンとも併用された例は30例(14.9%)であった。アスピリン併用例におけるワルファリンの平均投与量は 2.63 ± 0.79 mgで、単独投与例の 2.62 ± 0.87 mgと有意差はなかった。β遮断薬は99例(49.0%)で使用され、ベラパミール(ワソラン)またはジルティアーゼム(ヘルベッサ)

が91例(45.0%)で、ジギタリスは82例(40.6%)で使用された。抗不整脈ではピルジカナイド(サンリズム)が76例(37.6%)に、ジゾピラマイド(リスモダン)が53例(26.2%)、フレカナイド他の抗不整脈薬が13例(6.4%)で使用された。

3. 成績

平均3.6年の追跡期間中、脳梗塞は6例(0.8%/年)、重篤な消化管出血は6例(0.8%/年)に、脳出血は2例(0.27%/年)に認められた。脳梗塞6例では6例とも70歳以上の高齢者であり、4例は脳梗塞の既往を持つ例であった。6例のうち1例は重篤な脳梗塞で死亡した。他の5例は比較的軽症でいずれも麻痺などの重篤な後遺症を残さずに軽快した。脳梗塞の既往を持つ4例はいずれも女性で、PTT (INR) 値またはTT値が設定範囲にあるにもかかわらず発症した。他の2例は男性で発症時PTT (INR) 値は1.19および1.15であり、ワルファリンの効果が不十分な状態で発症した(表3)。脳出血を発症した2例は77歳男性と79歳女性で、発症時PTT (INR) はそれぞれ1.93および2.41であった(表4)。この2例では幸い脳出血による後遺症は残さずに軽快した。その後本人、家族および神経内科医と相談して脳塞栓症の発症リスクが高いことを考慮し、PTT (INR) 値を1.6-2.0と低く設定してワルファリンを再開した。2例と

表3 脳梗塞発症例.

症例	病名	心房細動 (慢性・発作性)	投与後期間	発症時 PTT, TT
1) 70 歳男	高血圧 甲状腺機能亢進症	慢性	80 カ月	1.19 (PTT)
2) 70 歳女	脳梗塞・心不全	慢性	20 カ月	22.9% (TT)
3) 74 歳女	脳梗塞	発作性	18 カ月	16.8% (TT)
4) 76 歳女	脳梗塞・高血圧	慢性	67 カ月	2.08 (PTT)
5) 72 歳女	脳梗塞・心不全	慢性	3 カ月	20.2% (TT)
6) 73 歳男	高血圧・糖尿病	発作性	5 カ月	1.15 (PTT)

表4 脳出血例.

症例	病名	心房細動 (慢性・発作性)	発症時 PTT, TT
1) 77 歳男	心不全 冠動脈バイパス術後	慢性	1.93 (PTT)
2) 79 歳女	心不全・高血圧	慢性	2.41 (PTT)

表5 消化管出血.

症例	出血原因	併用薬	発症時 PTT, TT
1) 75 歳女	胃潰瘍	アスピリン	1.22 (PTT)
2) 74 歳女	十二指腸潰瘍	チクロピジン	3.62 (PTT)
3) 69 歳女	腸管出血	チクロピジン	1.84 (PTT)
4) 88 歳女	胃炎	チクロピジン	28.9% (TT)
5) 80 歳男	腸管出血	チクロピジン	1.51 (PTT)
6) 71 歳男	胃癌・大腸癌	アスピリン	9.7% (TT)

も4年以上脳出血の再発、脳梗塞もなく経過している。

重篤な消化管出血は6例に生じた。胃および十二指腸潰瘍が2例、腸管出血が2例、胃炎が1例、胃癌が1例であった。いずれもアスピリンまたはチクロピジンを併用している例で高齢者であった。2例は設定範囲を超えたPTT値で、2例は設定範囲内で、2例は設定範囲以下で出血した(表5)。ワルファリンだけでなく、アスピリン、チクロピジンの併用が消化管出血を増加させた可能性が考えられた。

4. 非弁膜症心房細動 (NVAF)

NVAFの175例だけで検討すると、男性99例(56.6%)、女性76例(43.4%)。平均年齢68.0±9.4歳(投与開始時

年齢)、追跡期間40.8±32.2カ月(3.4年)。慢性心房細動100例、発作性心房細動65例、このうち慢性に移行した例25例、洞調律に復した例10例であった。

慢性に移行した例を含めると慢性心房細動が125例、発作性心房細動が50例となる。

高血圧は91例(52.0%)、うっ血性心不全は52例(29.7%)、糖尿病は30例(17.1%)、脳梗塞の既往は35例(20.0%)、虚血性心疾患は32例(18.3%)に認められた。危険因子は1個だけの例60例、2個55例、3個40例、4個17例、5個3例であった。PTT(INR)平均値は1.82±0.20、ワルファリン平均投与量は2.64±0.83mgであった。平均3.4年の追跡期間中、脳梗塞は6例(1.0%/年)、脳出血は2

表6 大規模試験との比較1.

試験名	症例数	症例×追跡期間	設定 PTT 値	平均 PTT 値 (INR)	達成率	ワルファリン 平均投与量
OutPtC	175	595	1.6-2.6	1.82	71%	2.6 mg
AFASAK	335	413	2.8-4.2		73%	
BAATAF	212	487	1.5-2.7		83%	4.0 mg
SPAF	210	263	2.0-4.5	1.45 (PTR)	70%	4.8 mg
CAFA	187	237	2.0-3.0	2.4	43.7%	4.6 mg
SPINAF	281	489	1.4-2.8			4.0 mg

OutPtC (当診療所での成績).
AFASAK¹⁾, BAATAF²⁾, SPAF³⁾, CAFA⁴⁾, SPINAF⁵⁾.

例 (0.3%/年), 重篤な消化管出血は5例 (0.8%/年) に認められた.

考 察

人口の高齢化に伴い, 近年心房細動は増加傾向にあり本邦でも約100万人の患者がいるとされ, 近い将来には200万人にも増加すると予測されている⁶⁾. しかし心房細動がありながら自覚症が全くない例も少なくない. この度の検討でも約半数は自覚症がなく受診しているため, 実際にはさらに多くの患者が潜在している可能性が有る. 他方心房細動により脳塞栓症を発症する危険性は高齢となるに従い高率となり, 80歳以上になると年間約3%-8%もの高率で脳塞栓症を発症するといわれている⁷⁾. NVAFを対象とした5つの大規模試験 (1次予防試験) によれば, 1個以上の危険因子を持つNVAFでワルファリンが投与されていない例では, 脳梗塞は年間4.7%-7.2%と高率に発症している¹⁻⁵⁾. これに対してワルファリンを投与された例では脳梗塞は1.4%に抑えられ (68%の減少), 重篤な出血もコントロール群やアスピリン投与群の1%/年に比べて1.3%/年と有意な差は認められなかった. その他にも心房細動による脳塞栓症に対するワルファリンの予防効果は多くの大規模試験で検討されその有効性は確立されている. しかし出血に対する懸念や食事制限を要するなどの理由もあり, 本邦ではNVAFに対するワルファリンの投与はまだ十分ではない. この度の成績は単一の診療所で長期間にわたり心房細動に対してワルファリンを投与した結果である. ほとんどひとりの医師が同じ診断, 治療方針で施行しているため, その意味では均質な成績といえる. 202例すべての診療録が保存されているた

め, 脳梗塞, 脳出血, 重篤な出血などのイベントも正確に把握できた. すべてのPTT値, TT値他の検査結果も診療録から収集出来た. 1990年から1994年までは弁膜症に伴う心房細動や人工弁に対してワルファリンを投与していたが, 5つの大規模試験の成績を受けて1994年からはNVAFに対しても投与を開始した. そのためワルファリンの投与基準も5つの大規模試験に準じた. 但し当初は本邦ではPTT (INR) 法は普及していなかったため, TT値で10%-30%に入るようにワルファリンを調節した. 2001年からは矢坂らの成績に従い, 日本人で至適PTT値とされる1.6-2.6の範囲に入るようにワルファリンを調節した. 大規模試験に準じて65歳以上の心房細動にはワルファリンを投与し, 65歳以下では危険因子の有る例ではワルファリン, 危険因子のない例ではアスピリン100mgを投与した. PTT値も65歳以上はすべて1.6-2.6の範囲とした. 現在の日本循環器学会のガイドラインと比べて年齢によるPTT値の差など多少の相違はあるが, 大きな違いはない⁸⁾.

1. 大規模試験との比較

この度の成績 (OutPtC) と5つの大規模試験とを比較してみた (5つの大規模試験はいずれもNVAFのみを対象としているので202例の中からNVAF175例のみの成績を比較した (表6, 7)). 患者背景として年齢はほぼ同様であり, 男女比も大差はない. 危険因子の数はこのたびの成績の方が多く, 多少重症例が多い傾向にあるが全体として大きな差はないと考えられる. PTT (INR) 値の設定基準はBAATAF試験²⁾ 1.5-2.7, SPINAF試験⁵⁾ 1.4-2.8とほぼ同様でありAFASAK試験¹⁾ 2.8-4.2, SPAF試験³⁾ 2.0-4.5, C-

表7 大規模試験との比較2.

試験名	脳梗塞の発生数	脳出血の発生数	その他重症出血
OutPtC	6/595 (1%)	2/595 (0.3%)	5/595 (0.8%)
AFASAK	5/413 (1.2%)	1/413 (0.24%)	
BAATAF	2/487 (0.4%)	1/487 (0.2%)	1/487 (0.2%)
SPAF	6/263 (2.2%)	1/263 (0.38%)	1/263 (0.38%)
CAFA	4/237 (1.7%)	1/237 (0.4%)	1/237 (0.4%)
SPINAF	7/489 (1.4%)	1/489 (0.2%)	6/489 (1.2%)

AFA試験⁴⁾2.0-3.0と比べて低い。投与期間中この設定範囲内に含まれる検査値(達成率)はこの度の成績(OutPtC)では71%で他の大規模試験とほぼ同様である(表6)。しかしワルファリンの平均投与量は大規模試験ではいずれも4mg以上であるのに対してこの度の成績では2.6mgと有意に低い。この度の成績では大規模試験に比べてアスピリン、チクロピジンの併用例が多かったので、アスピリンの併用例と単独投与例とを比較してみたが、ワルファリンの平均投与量は併用例 2.63 ± 0.79 mgに対して単独投与例 2.62 ± 0.82 mgと有意差はみられず、アスピリン、チクロピジンの併用が原因とは考えられなかった。これには人種によるワルファリン代謝(CYP2C9)およびビタミンK代謝(VKORC1)の遺伝子多型性の相違が関与している可能性が指摘されており、至適PTT(INR)値とともに欧米人とアジア人、日本人との抗血栓療法における人種差については今後検討を要する課題と考えられる。また脳梗塞の年間発症率は1%、脳出血は0.3%、重篤な出血は0.8%であり、大規模試験のそれぞれ1.38%、0.28%、0.55%と比べてほぼ同様の発症率であった。

2. 日本人におけるNVAFによる脳塞栓症の発症率

日本人ではNVAFによる脳塞栓症の発症率が少ないとする報告があり、Tohgiらは地域住民を対象にした調査でNVAFによる脳梗塞の年間発症率は61-70歳で1.4%、71-80歳で2.1%と報告している⁹⁾。また井上らも心房細動による塞栓症の年間発症率は1.9%と報告している¹⁰⁾。他にも欧米の発症率に比べて低いとする報告がある¹¹⁾。しかし中島らは479例の心房細動を検討して、発作性では年間3.13%、慢性心房細動では4.43%で脳梗塞を発症し、抗血小板薬は発

症率を減少させないと報告している¹²⁾。また是恒らはCO-OPAT StudyでNVAFによる脳梗塞の発症率は抗血小板薬投与例で年間4.4%、コントロール群で4.5%、ワルファリン群で1.5%と報告しており欧米の報告と一致する¹³⁾。またTanakaらは地域住民を対象にした検討で、心房細動による脳梗塞の年間発症率を5.0%と報告し¹⁴⁾、内藤らもNVAFによる脳梗塞の発症を6.1%/年と報告している¹⁵⁾。他にもNVAFによる脳梗塞の年間発症率は欧米と同様4%-5%とする報告が多い^{16,17)}。数井らは日本人の急性期脳梗塞の臨床像を検討して、心源性脳梗塞が20.4%に認められ、心房細動は20.8%にみられたと報告しており、この成績は欧米の成績と変わらないので、日本人でもNVAFによる脳梗塞の発症率は欧米の成績と大きな差はないと推測される¹⁸⁾。

3. 日本人における至適PTT(INR)値

欧米ではNVAFに対する至適PTT(INR)は2.0-3.0とされており、ACC/AHA/ESCのガイドラインでも2.0以下は好ましくないとされている。HylekらもPTT値が2.0以下では塞栓症の発症率が上昇すると報告しており、他にも2.0以上を推奨する論文が多い¹⁹⁾。しかしこれらの成績はいずれも欧米人を対象にした成績であり、日本人やアジア人にこれが当てはまるか否か検討を要する。山口らは日本人を対象にした非弁膜症心房細動115例の2次予防試験でPTT値1.5-2.1では重篤な出血はゼロであったのに対して、2.2-3.5では6例(6.6%/年)に重篤な出血が認められたと報告している²⁰⁾。また矢坂らもNVAF88例の2次予防試験で2例に脳出血、1例にくも膜下出血を認め、発症時のPTT値はそれぞれ2.44、2.94、3.18であり、重篤な出血例は高齢者に多かったと報告している。矢坂らはこの2つの成績から日本

人における高齢者のPTT値は1.6-2.6が推奨されるとしている²¹⁾。またMori Tらは人工弁のワルファリンによる抗凝固療法では、欧米で推奨されているPTT値2.5-3.5は出血のリスクが高く、日本人では2.5以下が推奨されると報告している²²⁾。またMatsuyama Kらも人工弁の塞栓症予防には日本人ではPTT (INR) 1.5-2.5が至適であると報告している²³⁾。欧米人以外のアジア人を対象にした成績としては、You JHらは中国人ではPTT (INR) 1.8-2.4が出血、塞栓症とも最も少ないと報告し²⁴⁾、またYu HYらも人工弁の抗凝固療法でPTT (INR) 2.0以下でも塞栓症は増加しないと報告している²⁵⁾。Cheung YFらも中国人小児の検討でPTT (INR) 1.5-2.5が適当であるとしている²⁶⁾。さらにSun YHらも中国人における心房細動の抗凝固療法では1.5-3.0を推奨している。ワルファリンの平均投与量も2.77 mgでこの度の成績とほぼ同様である²⁷⁾。欧米でもPTT (INR) は1.6-2.6程度でも良いとする論文もあるが、多くは2.0-3.0を推奨しているのに対して、日本人、アジア人では1.6-2.6前後を推奨する論文が圧倒的に多い。欧米人と日本人、アジア人では至適PTT (INR) 値に人種差がある可能性が高い。この度の検討ではPTT (INR) は1.6-2.6としたが、この設定でも脳梗塞、脳出血、他の重篤な出血の発症頻度は大規模試験と比べて変わらない成績であった。

4. NVAFに対するアスピリン他の抗血小板薬の投与

本邦では出血にたいする懸念や食事制限などを避けるためNVAFに対してはアスピリン他の抗血小板薬が使用されることが多い。確かにアスピリンもNVAFによる塞栓症の予防にはある程度有効であり、脳梗塞を20%-30%減少させるとされている。しかし日本人を対象にして、NVAFによる塞栓症に対するアスピリンの効果を検討したJAST試験では、アスピリンは対照群に比べて塞栓症を減少させず、かえって出血のリスクを増大させる可能性があるとして、この試験は途中で中断された¹⁷⁾。またクロピドグレルとアスピリンの併用とワルファリンを比較したACTIVE W試験でも、ワルファリン群は併用群に比べて塞栓症を含む血管イベントを有意に減少させ、しかも出血のリスクも併用群で高かったためこの試験も途中で中断された²⁸⁾。また出血のリスクを少なくするため、PTT (INR) を1.2-1.5に抑えて、これにアスピリンを併用した併用群とワルファリン群 (PTT 2.0-3.0) を比較したSPAFIII試験では、併用群で塞栓症

の発症が7.9%/年であったのに対して、ワルファリン群では1.9%と有意に少なく、しかも出血のリスクは変わらなかった²⁹⁾。いずれもアスピリンやアスピリンと他の抗血小板薬との併用、さらに低用量のワルファリンとアスピリンの併用等では塞栓症を十分に抑えることはできないとする成績であった。ワルファリンでは、PTT (INR) が1.5以下になると急速に塞栓症の発症率が上昇するとする報告が多く、危険因子のあるNVAFに対してはワルファリンを投与してPTT (INT) 値を1.6以上にコントロールすることが重要であると考えられる。

5. CHADS 2 Score による脳梗塞発症の予測

この度の成績は大規模試験のように対象例と比較した成績ではなく、心房細動に対してワルファリンを投与した成績を後ろ向きに集計した成績であるので、この症例にワルファリンが投与されなかった場合、どの程度の脳梗塞が発症したのかは不明である。しかし欧米の成績から、心房細動による脳梗塞発症のリスクが危険因子の数により層別化されており、これによってこの度の患者にワルファリンが投与されなかった場合の脳梗塞の発症が予測される³⁰⁾。このCHADS Score によってこの度の患者の危険因子から脳梗塞の発症を予測すると、NVAFI75例では26例の脳梗塞、VAFでは年間発症率を8%とすると9例、併せて35例の脳梗塞の発症となる。またNVAFでは一般的には脳梗塞の年間発症率は約5%とされているので、この数字を当てはめるとやはり約36例の脳梗塞の発症が予測される。ワルファリンの投与により脳出血2例、重篤な消化管出血6例の合併症が認められたが、約30例の重篤な脳梗塞が予防されたことになる。

6. 日本における心房細動による脳梗塞とワルファリン

厚生労働省の発表によれば、2005年度の脳血管患者数は136万人とされ、脳血管疾患に要する医療費は1兆8000億に及ぶとされている。このうち脳梗塞が70%を占めるので脳梗塞の患者は約95万人と推定される。また脳梗塞による死亡は年間9万人とされている。脳梗塞全体のうち心房細動による脳梗塞がどの程度を占めるのかは明らかにされていないが、これまでの報告によれば60歳以上の脳梗塞の内1/6は心房細動が関与しているとされているので、約15万人前後の患者が心房細動により脳梗塞を発症していると

推測される³¹⁾。また重症な脳梗塞に限ると、約半数は心房細動によるとされているので、死亡例9万人の半数は心房細動に起因すると推定される。ワルファリンは心房細動による脳梗塞の予防に有用であり、約70%前後の脳梗塞が予防されると言われている。欧米では診療所、市中の一般病院でも広く使用されているが、本邦では診療所や一般の病院で用いられることはごく限られており、井上らの調査によれば大学病院でも適応のある心房細動にワルファリンが使用されているのは55%に過ぎない。

結 論

ワルファリンはPTT (INR) を1.6-2.6に調節する事により、診療所でも安全に使用可能であり、心房細動による脳梗塞の予防に極めて有効であった。危険因子のある心房細動に対しては、大学病院だけではなく診療所、一般病院でも広くワルファリンの使用が望まれる。

謝 辞

データの収集、整理に協力して頂いた天津淑江、柏尚子、沖山あいか、滝口奈美子、栄枝眞由美、関森恵子の各氏に深謝致します。

文 献

- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
- 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.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final Results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C for the CAFA Study Coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *JACC* 1991; 18: 349-355.
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, et al, for the 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.
- 矢坂正弘. 脳卒中の予防と治療: 脳卒中の予防-危険因子の管理, 心房細動. *日本医師会雑誌* 2005; 133: 615-619.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- 社団法人日本循環器学会学術委員会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999-2000年度合同研究班報告) ダイジェスト版: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65: 979-998.
- Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M. The risk of cerebral infarction in nonvalvular atrial fibrillation: Effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. *Eur Neurol* 1991; 31: 126-130.
- 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.
- Shimomura K, Ohe T, Uehara S, Matsuhisa M, Kamakura S, Sato I. Significance of atrial fibrillation as a precursor of embolism. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1406-1407.
- 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. *日老医学会誌* 1995; 32: 497-501.
- 是恒之宏. COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) Study. *Ther Res* 1996; 17: 4429-4433.
- Tanaka H, Hayashi M, Date C. Epidemiologic studies of stroke in Shibata. *Stroke* 1985; 16: 773-780.
- 内藤滋人, 今鷹耕二, 世古義則, 藤井潤. 非リウマチ性心房細動患者における脳梗塞合併頻度及び合併時期. *脳卒中* 1989; 11: 581-585.
- 斉藤伸介, 相良耕一, 野田宇一, 飯沼宏之, 傳隆泰, 渡辺熙, 加藤和三. 心房細動症例の脳塞栓症発症率についての検討. *心電図* 1996; 16: 558 (abstr).
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M, Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 2006; 37: 447-451.
- 数井誠司, 木村和美, 峰松一夫, 山口武典. 急性期脳梗塞の臨床像およびその医療の地域差に関する多施設共同研究. *臨床神経* 2002; 42: 736-744.
- 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.
- Yamaguchi T, Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Japanese nonvalvular atrial fibrillation-embolism secondary prevention cooperative study group. *Stroke* 2000; 31: 817-821.
- Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188.
- Mori T, Asano M, Ohtake H, Bitoh A, Shikiguchi S, Matsuo Y, Aiba M, Yamada M, Kawada T, Takaba T. Anticoag-

-
- ulant therapy after prosthetic valve replacement-optimal PT in Japanese patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 83-87.
- 23) Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Yoshida K, Tokuda Y, Matsuo T. Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral valves. *Circ J* 2002; 66: 668-670.
- 24) Yu JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 582-587.
- 25) Yu HY, Liu CH, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lin FY. Relationship of international normalized ratio to bleeding and thromboembolism rates in Taiwanese patients receiving vitamin K antagonist after mechanical valve replacement. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 236-243.
- 26) Cheung YF, Leung MP. Low dose oral anticoagulation in Chinese children with congenital heart disease. *Paediatr Child Health* 1998; 34: 563-567.
- 27) Sun YH, Hu DY. The efficiency and safety of anticoagulation therapy in atrial fibrillation in Chinese. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004; 43: 258-260.
- 28) The ACTIVE writing group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation Clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
- 29) 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.
- 30) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
- 31) Wolf PA, Abbott PD, Kennel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.