

第2回

心房細動の治療（抗凝固療法を中心に）

▶ 東京医療センター 研修医セミナーから

前淵大輔, 鈴木優実, 石井 聡, 森田陽子*

IRYO Vol. 63 No. 7 (436-441) 2009

キーワード：心房細動, 治療, 抗凝固療法

Key words : atrial fibrillation, therapy, anticoagulation therapy

2008年12月に行われた東京医療センターの研修医セミナー「抗凝固療法」の記録の一部です。

心房細動の治療（担当：鈴木）

症例 1

64歳, 男性

主訴：前胸部圧迫感

現病歴：○年12月初旬よりときどき前胸部圧迫感を自覚するようになった。症状出現は労作に依存せず、午前中に多い。症状はしばらくするといつのまにか消失するため医療機関を受診することなく様子を見ていたが、前胸部圧迫感が消失しないために当院救急外来を受診した。

既往歴：高血圧, 高脂血症

嗜好歴：喫煙 30-40本/日×40年

服薬歴：とくになし

診察所見：意識清明, 脈拍130-140/分, 不整, 血圧164/111mmHg, SpO₂96% (room)
心音 S1→S2→S3(-)S4(-), 不整, 明らかな心雑音聴取せず, 肺音 清, 頸静脈怒張なし, 下肢浮腫なし

心エコー所見：EF 60%, 明らかな弁疾患は認めない

心電図所見：(図1)

質問①

心電図を読影してください。

研修医からの発表①

心房粗動か心房細動と思われます。P波はなく、心拍数は150bpm位です。

解答と解説

確かにV1で粗動波のようなものが見えますが、その他の誘導では粗動波ははっきりせず、心室応答もばらつきがあるため心房細動と考えてよいでしょう。心拍数は150-170bpmで、頻脈性の心房細動と思われます。

質問②

それでは、救急外来でこのような患者を見た場合、どのような対応をとりますか。

研修医からの発表②

血圧や呼吸状態は保たれているようであり、緊急で除細動をする必要はなさそうですが、頻拍が持続すると心不全を発症することもあるので、心拍数の調節を行った方がいいと思います。

国立病院機構東京医療センター 循環器科 *神経内科

別刷請求先：前淵大輔 国立病院機構東京医療センター 循環器科 〒152-8901 東京都目黒区東が丘2-5-1
(平成21年6月24日受付, 平成21年7月10日受理)

Management of Atrial Fibrillation: around Anticoagulation Therapy

Daisuke Maebuchi, Yuumi Suzuki, Sou Ishii, Youko Morita*, Department of Cardiology and *Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

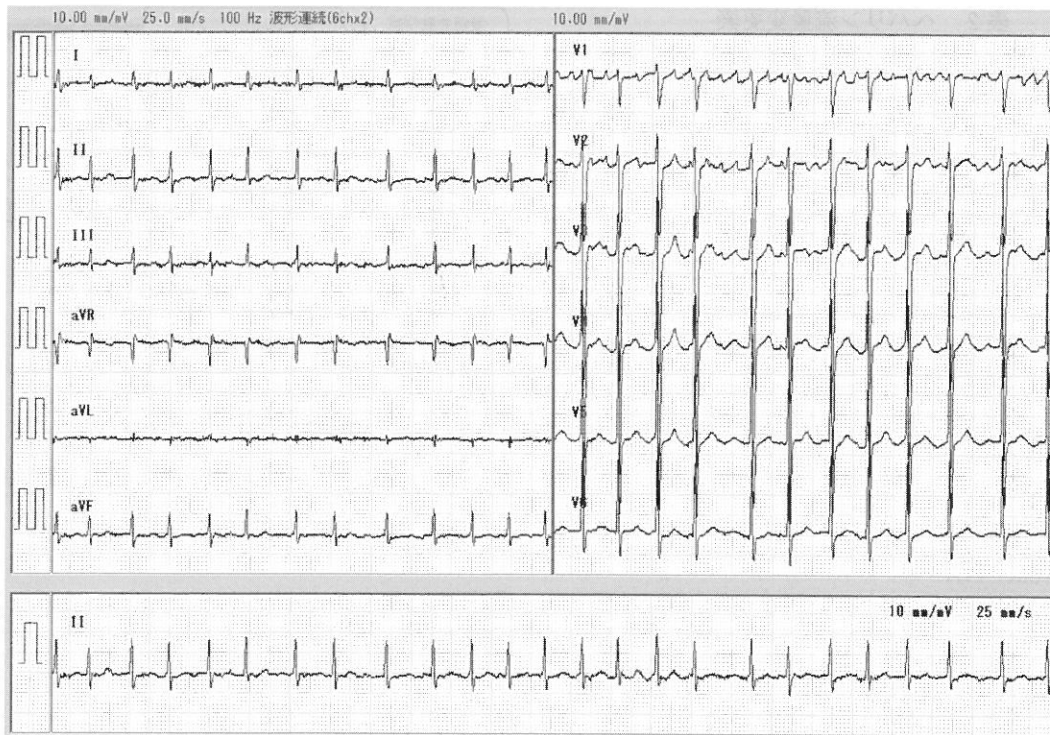


図1 症例1の心電図

表1 薬物的除細動の例

	経口1日量	投与量	静注投与法
ビルジカイニド	150mg	分3	1 mg/kg/10分
シベンゾリン	300mg	分3	1.4mg/kg/2 - 5分
プロパフェノン	450mg	分3	-
ジソピラミド	300mg	分2 (R*), 分3	1 - 2 mg/kg/10分
フレカイニド	200mg	分2	1 - 2 mg/kg/10分

*R：リスモダンR（徐放剤）の場合

解答と解説

そうですね。確かに緊急性はそれほどなさそうですね。頻脈性の心房細動の場合、まず vital を確認し、ショックや心不全をおこしているようであれば、緊急で除細動をすることも考えたほうがよいでしょう。Vital が保たれているようであれば、発症後48時間以内なら除細動を考慮しますが、それ以外であれば、陰性変時作用のある薬（ジギタリス製剤、β遮断薬、ワソラン、ヘルベッサーなどのカルシウム拮抗薬、抗不整脈薬）で心拍数の調節を行います。48時間以上経過している場合や発症時期が不明な場合、48時間以内に発症している確実な証拠がない場合は心拍数調節治療を行ったほうが無難といえるでしょう。

心拍調節治療の場合の処方例を示します。

- ①ジゴシン0.25mg 1 A + 生食20ml slow iv
- ②インデラル 1 A slow iv

- ③ヘルベッサー150mg + 生食50ml 持続静注（2 ml/hr）

以下は、除細動の場合の処方例です。

- ④サンリズム（シベノールなどでも可）1 A + 生食100ml 1時間でdrip
（表1）

質問③

ところで、心房細動の治療を考える場合、除細動もしくは心拍数調節治療のみでいいのでしょうか？

研修医からの発表③

心房細動は血栓塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法も行った方がいいと思います。

解答と解説

その通りです。心房細動は日常臨床の場で最も遭遇することの多い不整脈で、器質的心疾患の合併や加齢にともない心房細動の罹患率は上昇し、50歳代

表2 ヘパリン流量変更表

APTT	ヘパリン流量変更
<40秒	ヘパリン2mlフラッシュ+0.2ml/hr増量
40≦APTT<50秒	ヘパリン0.1ml/hr増量
50≦APTT<70秒	流量変更なし
70≦APTT<80秒	ヘパリン0.1ml/hr減量
80秒≦	ヘパリン1時間中止+0.2ml/hr減量

表3 CHADS 2 score

Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age≧75 y	1
Diabetes Mellitus	1
Prior Stroke/TIA	2

では罹患率0.5%, 80歳代では10%といわれています¹⁾。一方で心房細動は脳卒中を併発するリスクが5倍にも増加し、抗凝固療法の適応となります。

それでは、実際に抗凝固療法を行う際の使用方法を説明します。入院で、比較的急速に十分な効果を得たい場合はヘパリンを用います。投与方法については施設間で差があると思いますが、当院では、ヘパリンナトリウムN(5000単位/5ml)5Aを原液でシリンジポンプを使用して0.6ml/hrで投与しています。また、最初に2-3ccくらいフラッシュしてから使うようにしています。抗凝固が効いているかどうかは活性化部分トロンボプラスチン時間: activated partial thromboplastin time (APTT)で確認しており、投与開始初日は投与前と6時間後、翌日からは1日1回朝APTTをチェックし、APTT約50-70秒を目標にヘパリン投与量を調整しています(表2)。

外来患者や、退院予定となればワルファリンを使用するのは普通ですが、ワルファリン開始当初は少し凝固が亢進するといわれており、ワルファリンの投与を併用するときは、prothrombin time international normalized ratio (PT-INR)が有効域に達してからヘパリンを中止してください。

では、ワルファリンはどのような症例に投与されるべきかについては、まず塞栓症のリスクを判定します。非弁膜症性心房細動については、日本循環器学会のガイドラインでは、CHADS 2 scoreを取り入れ、塞栓症の危険因子として年齢75歳以上、高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、一過性脳虚血発作や

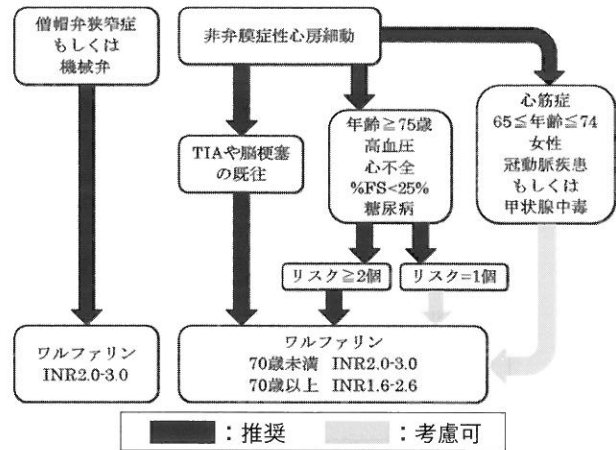


図2 心房細動における抗血栓療法 (文献¹⁾より改抜)

脳梗塞の既往が挙げられています。このなかで、一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往もしくは2つ以上のリスクがあればワルファリンの投与を勧め、1つ以上のリスクがあればワルファリンの投与を考慮するようになっています。リスクを有さない場合でも、65歳以上、心筋症、女性、冠動脈疾患、甲状腺中毒などの疾患がある場合にもワルファリンの投与が考慮されます。また、ワルファリンを投与する場合70歳未満ではINR2.0-3.0、70歳以上ではINR1.6-2.6でコントロールすることが推奨されています(図2)。

CHADS 2 scoreについて

脳梗塞発症のリスクが集積すると脳梗塞の発症率が上昇することが注目され、CHADS 2 scoreが提唱されています(表3)²⁾。合計点数が高いほど脳梗塞の危険性が高いことが報告されています(表4)。

質問④

では、症例1のCHADS 2 scoreを実際に計算してみよう。

研修医からの発表④

今回の症例ではCHADS 2 scoreは1点となります。ワルファリンの投与を考慮しますが、実際に処方したほうがよいのでしょうか。

解答と解説

確かにCHADS 2 scoreは1点となり、ワルファリン投与は考慮するにとどまりますが、アメリカ心臓病学会(AHA)のガイドラインでは高血圧がある場合には年齢にかかわらずワルファリンの適応があるとされており、実際の臨床ではワルファリンを投与したほうが良いと思われます。

表4 CHADS 2 score による stroke risk³⁾

CHADS 2 スコア	患者数 (n=1733)	脳梗塞発症数	発症率	95%信頼区間
0	120	2	1.9	1.2- 3.0
1	463	17	2.8	2.0- 3.8
2	523	23	4.0	3.1- 5.1
3	337	25	5.9	4.6- 7.3
4	220	19	8.5	6.3- 11.1
5	65	6	12.5	8.2- 17.5
6	5	2	18.2	10.5- 27.4

質問⑤

次の症例2ではCHADS 2 scoreはどうでしょうか？

症例2 52歳女性，一過性心房細動，僧帽弁狭窄症を指摘されている。

研修医からの発表⑤

CHADS 2 score で考えると0点になるのでアスピリンになるのかなと思いますが，僧帽弁狭窄症をどう評価していいかわかりませんでした。

解答と解説

今回は弁膜症性心房細動についてはあまり詳しく説明しなかったのですが，僧帽弁狭窄症もしくは機械弁置換術後の場合は，塞栓症のリスクが高くなるためより強い抗凝固療法が必要となり，INR2.0-3.0でのワルファリン療法が推奨されます。日本循環器学会が作成したガイドラインでも弁膜症患者と非弁膜症性患者とで異なっていますので注意が必要です。

次にアスピリンについてですが，非弁膜症性心房細動においても抗血小板薬の脳梗塞予防効果を否定する報告は散見されます。本邦でもJAST研究ではアスピリンの脳梗塞予防効果は認められず，重篤な出血性合併症を増やす結果になることが示されており，日本循環器学会のガイドラインでも，抗血小板療法はワルファリンを投与できない場合のみとなっています（クラスⅡb）¹⁾。そのため，ワルファリンを投与できない場合を除いてできるだけワルファリンを考慮すべきと考えます。

ワルファリンの投与例

当然のことですが，ワルファリン導入前に出血性合併症やアレルギーの有無を確認する必要があります。また，コントロールとなるワルファリン投与前のPT-INR/APTTの血液凝固能を測定しておくことが大事です。

ワルファリンは効きやすさに個体差・人種差が強く，以前は高用量でのローディング・ドーズを用いていたのですが，現在では高用量ローディングは用いられなくなってきています。

(例1) ワルファリン 5 mg⇒5 mg⇒3 mg⇒3 mg⇒3 mg

(例2) ワルファリン 2 mg⇒2 mg⇒2 mg⇒2 mg⇒2 mg

とくに高齢者や小柄な方には少量から開始した方が望ましいと思います。しかし，治療域に達するまでに日数が要するため，少し早く効かせたいときは5 mgで開始することもあります。

PT-INRは投与前，3日目，5日目あたりでチェックしてワルファリン量を調整します。

調整時は0.25mgから0.5mgの範囲で増減することを心掛けてください。

質問⑥

それでは診察中に発作性心房細動が自然停止し，現在洞調律になっていれば抗凝固療法はどうしますか。

研修医からの発表⑥

年齢や基礎疾患によって変わりますが，持続性心房細動と同様に抗凝固療法を行ったほうがよいと思います。

解答と解説

確かにその通りです。初発心房細動が一過性で自然停止している場合は約半数の症例で数年間は再発しないことが報告されています⁴⁾。しかし，発作性心房細動といえども，発作を繰り返している場合は，発作性心房細動における塞栓症発症率も持続性心房細動と差がないといわれており，年齢や基礎疾患等を考慮する必要はありますが，持続性心房細動と同様に抗凝固療法の適応を検討します。

研修医からの質問①

以前から気になっていたのですが心房細動と心房粗動では対応は異なるのですか？

解答と解説

心房粗動では頻拍化することが多く、心房細動よりも心拍数の調節が難しいことを臨床ではよく経験します。しかし、心房細動よりも容易にアブレーションができることから、現在ではアブレーションによる治療法が確立しています。血栓塞栓症については、どちらも合併するリスクは変わらないことが報告されており、抗凝固療法を必要とする点では同じです。

【ここがポイント①】

非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法の適応はCHADS₂ Scoreを基本に考えること。

抗凝固療法の副作用について

質問⑦

それでは抗凝固療法の副作用としては、どんなことがありますか。

研修医からの発表⑦

出血が最大の問題だと思います。その他、ヘパリンでは血小板減少があります。

解答と解説

最大の有害事象は出血性合併症です。容易に転倒し頭を打ちやすい高齢者などの症例や、内服管理能力が低下している症例などの場合、出血性副作用を考慮するとワルファリンの投与は困難と思われます。アスピリンで代用することもあります。前述のように予防できるかどうかについてのエビデンスはありません。無症候性の胃潰瘍や出血性ポリープを有している場合もまれではなく、抗血栓療法を導入する前にスクリーニングとして便潜血を調べることも必要です。

次に、HIT(Heparin Induced Thrombocytopenia)についてお話します。

I型

非免疫機序（ヘパリン自体の物理生物的特性）で発生するといわれており、ヘパリン投与2-3日後に10-30%の血小板減少が出現します。とくに臨床症状や血栓の合併はみられず、ヘパリンを中止することなく血小板数は自然に回復します。

II型

ヘパリン依存性の自己抗体で凝固が亢進して発生

します。ヘパリン投与5-14日後（平均10日位）に発症し、ヘパリンを継続する限り血小板減少は進行し、動静脈血栓を合併し重篤な事態に進行することもあります。TAT、D-dimer等の分子マーカーが増加します。治療としては、ただちにヘパリン投与中止し、ヘパリン以外の抗トロンビン薬を投与します。確定診断については外注あるいはHIT研究センターで抗体を測定してもらうことになり、やや煩雑です。

ヘパリン投与時は貧血とともに血小板数にも注意が必要です。そのため、毎日APTTを測る際に、血算も追加するとよいでしょう。HITを疑った時にはまず、同一検体をEDTA入り採血管とヘパリン入り採血管の両方に注入し、両者の血小板数を比べてみましょう。両者の血小板数が著しく異なった場合、HIT II型を疑います。疑ったらHIT研究センターに連絡をします。

【ここがポイント②】

抗凝固療法中の血小板減少として最も問題なのがHIT II型であり、血小板の確認を怠らないこと。

心原性脳塞栓急性期の抗凝固療法について (担当：森田)

このようなセミナーでコメントを述べるに際してクリアカットな指標があればよいと思うのですが、心原性脳塞栓急性期のヘパリンの使用について詳細で標準的なものはないと思います。EBMの立場で統計的データを用いるにしても、問題なのは、“多数の人にとって”ではなく、“目の前の患者さんにとって”何が最善かを判断することですから、いろいろな要素を検討して実際にどうするかを決めていく必要があります。

心原性塞栓症の急性期には塞栓の再発を防ぐためにヘパリンを用います。しかし脳の場合我々を悩ませるのは、出血性脳梗塞の問題です。

かつては、心原性塞栓発症後24時間以内に再発するリスクが高い、との考え方から脳卒中発症時、出血が否定され、心原性塞栓の可能性が高いと診断される場合には早急にヘパリンを開始していた時期がありました。しかし、その後再発のリスクは24時間以内に高いわけではないとのデータが出され、また、ヘパリン使用例の中に出血性脳梗塞をおこして重症化する例が経験されるようになりました。実はヘパリンを使わなくても心原性脳塞栓では他のタイプの

脳梗塞に比べて出血性になるリスクは高いといえます。最初は出血性でなくても遅れて生じてくる場合もまれではありません。そこで現時点では、発症後24時間くらいでCTを再検し、出血性になっていなかったらヘパリンを開始するという方針をとることが多くなっています。

さりとて、塞栓再発のリスクが高い例では、抗凝固療法を行わないのも心配です。そこで評価のために早期に心エコーを行います。心内血栓（胸壁エコーでは限界がありますが）、弁膜症、左房拡大などがみられる場合には、再発のリスクが高くなります。また凝固系をチェックします。Dダイマーが高値の場合には新鮮な血栓ができていたことが示唆され、再発のリスクが高いと考えられます。以上のような場合には早期のヘパリン開始を検討します。

その際、病巣が大きい場合、血圧が高い場合（>180mmHg）には、出血性梗塞で重症化するリスクが高くなるので、ヘパリンを使用するにしても、血圧コントロールや投与量の調整に特に注意が必要です。

ヘパリンの投与量ですが、通常1日10000-15000単位を持続静注します。この量でAPTTがあまり伸びなくても、脳塞栓が予防できればよいわけで、Dダイマーが下がってくればヘパリン量はあまり微調整をしません。ただし投与量が1日20000単位を超えると出血性合併症のリスクが高まります⁵⁾。そこで塞栓のリスクの高い心疾患があってAPTTを十分伸ばす必要のある時には、循環器科の基準にのっとってAPTTやACTでチェックしつつコントロールします。

ちなみに、出血性脳梗塞といっても、側副血行からの血液が梗塞巣に漏れ出てCTでうっすら高吸収に見える形態のものもあります。これは、閉塞血管が再開通して明らかな血腫を形成するものと同じに扱う必要はありません。すなわち出血の程度によってヘパリンを中止するか、続行するか、あるいは減量するかを判断します。

【ここがポイント③】

心原性脳塞栓急性期の抗凝固療法は、心エコーでリスクを評価し、出血性脳梗塞に注意して投与する。

まとめ

心房細動の有病率は加齢とともに増加し、福岡県久山町の疫学データ上でも、60歳未満ではせいぜい

2%までであるが、それ以降発症率は急激に増加し、とくに男性では80歳を超えると15%にも上ることが示されている。心房細動の治療方針としては、最近こそカテーテルアブレーションなどによる非薬物療法も行われるようになってきたが、以前は抗不整脈薬による治療が主流であり、洞調律を維持させることにより、運動耐容能や脳梗塞発症リスクを軽減し、抗凝固療法の中止や予後の改善につながると考えられていた。しかし、2000年以後欧米から相次いで発表された大規模試験の結果、リズムコントロールとレートコントロールでは予後は変わらないことがわかり、これまでの治療方針と大きく変わることになった。また、抗不整脈薬を投与して洞調律を維持しても血栓塞栓症のリスクは変わらないこともわかり、抗凝固療法の必要性も再度認識されることとなった。一方で、ワルファリン投与の煩雑さ等から心房細動における抗凝固療法はまだ完全に浸透しているとはいえ、前述のCHADS₂ scoreが高値であっても放置されているケースは少なくない。当科における研修でも抗凝固療法の適応と使用法を学ぶことを一つの目標としているが、この勉強会を機に抗凝固療法の重要性を再度認識してもらいたい。

【文献】

- 1) 心房細動治療（薬物）ガイドライン. Circ J 2008 ; 72 (Suppl. IV) : 1581-658.
- 2) Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001 ; 285 : 2864-70.
- 3) Inoue H, Nozawa T, Hirai T et al. : Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Circ J 2006 ; 70 : 651-6 .
- 4) Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ et al. New onset atrial fibrillation : sex differences in presentation, treatment, and outcome. Circulation 2001 ; 103 : 2365-70.
- 5) The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke : International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997 ; 349 : 1569-81.