

総 説

心房細動の病態と抗凝固療法の実際

渡 邊 英 一 *

1. はじめに

人口の高齢化とともに、心房細動患者は増加しており、今日、日本では100万人に達しようとしている。心房細動は治療不要な不整脈とされた時代があったようだが、血栓症や心不全の合併などにより予後不良な不整脈であることが明らかにされた。心房細動はもはやcommon diseaseであり、循環器を専門としない場合でも心房細動の管理法を身につけておきたい。

2. 心房細動の基礎疾患

心房細動にはさまざまなリスク因子が存在し、これらのリスク因子の上に成り立つ疾患である(図1)¹⁾。このため、心房細動に遭遇したら、症状の改善や抗凝固療法の適応を考えるとともに、基礎疾患が隠れていないかどうかを確認する(例：高血圧があれば十分な降圧を図るなど)(図2)^{2, 3)}。心房細動の分類法を示す(図3)。時期的な分類としては、自然発症と自然停止を特徴とする、発作性心房細動として発生することが多いが、これが年次約5%のスピードで持続性、永続性へと進行し、これとともに心不全の合併率が上昇する(図4)⁴⁾。これまでの研究で心房細動になると死亡率や入院頻度が上昇することや、経過とともに心機能が低下する、などが報告されている(表1)³⁾。また、心房細動と悪性腫瘍の関連を示唆する報告も多い⁵⁾。

アルコールと心房細動の発生には重大な関係がある。機序は不明だが、自律神経バランス、脱

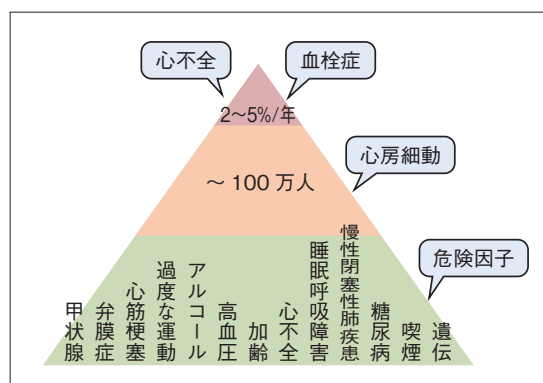


図1 心房細動の危険因子と合併症

心房細動は、さまざまな危険因子の上に成り立つ心房の変性疾患であり、わが国では高齢と高血圧の影響が多い。心房細動は一定の頻度で心不全や血栓症を併発する。また認知症との関連も深い。

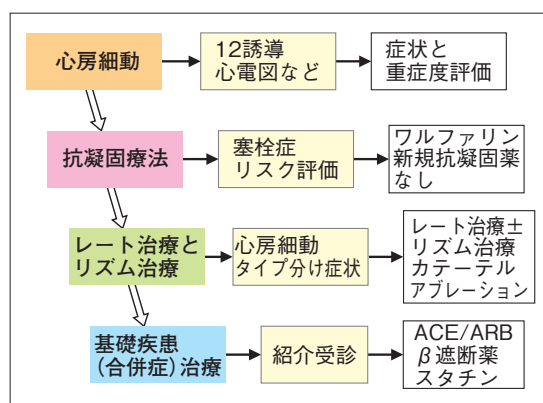


図2 心房細動管理法アルゴリズム³⁾

心電図診断の後に抗凝固療法、症状改善のための抗不整脈薬の投与とカテーテルアブレーションを考慮する。また、同時に基礎疾患の有無を検討し、それに対する治療も行う。ACE：アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシンII受容体阻害薬。

* 藤田保健衛生大学循環器内科
(わたなべ えいいち)

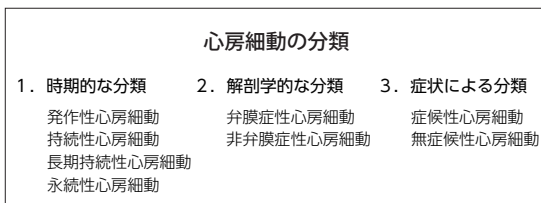
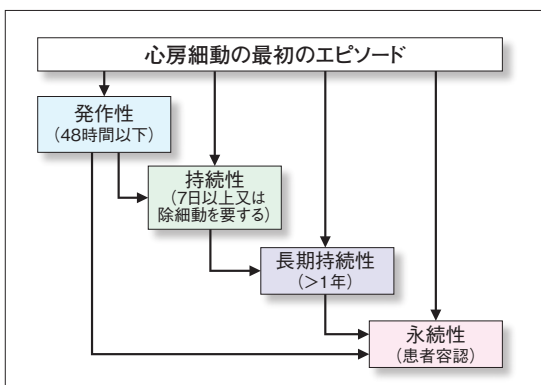


図3 心房細動の分類

弁膜症性心房細動はリウマチ性僧帽弁狭窄症、人工弁（機械弁と生体弁を含む）置換後をさす。塞栓症の予防のために、ワルファリンによる厳格な抗凝固療法が必要となる（図14参照）。

図4 心房細動の進行²⁾

心房細動の多くは発作性（48時間以内に自然停止する）、持続性、長期持続性、永続性へと進行していく。持続性は7日以上持続しており、電気ショックや抗不整脈薬の投与を行うことによって洞調律に戻るものをさす。罹患歴が1年を超える長期持続性となるとアブレーションの成功率が低下する。永続性は洞調律維持の処置をしても心房細動に戻ってしまうもので、患者が心房細動を容認した場合をさす。心房細動の診断がなされた時点で永続性心房細動となっている場合もある。

表1 心房細動と臨床転帰²⁾

転帰	心房細動による影響
総死亡	2倍に上昇
脳卒中	発症率が上昇し、また、重篤である
入院	頻度が増加する
QOLと運動耐容能	バリエーション大（無症候性～重篤な動悸）
左室機能低下	バリエーション大（影響なし～頻脈誘発性心筋症）

水、アルコール代謝産物が心房細動をおこす、などが考えられている。時間をかけてゆっくり飲むのではなく、短時間に多量飲酒（3杯以上／日）をすると心房細動の発症率が上がる。また、中程度（1－3杯／日）の飲酒であってもアルコール度数の高い酒を飲むとリスクが増加する⁶⁾。過度な運動も心房細動と関連が深い。自転車競技や長距離走（市民マラソンなども含む）を長く行くと発生率が上昇する。

3. 心房細動の症状とQOL

心房細動には、動悸や息切れなどの症状を自覚する症候性心房細動と、症状を自覚しない無症候性心房細動がある（図3）。無症候性心房細動は心房細動の15－30%を占めるとされる^{7, 8)}。無症候性心房細動患者は医療機関を受診することが少ないため、診断・治療がなされず、脳梗塞や心不全を発症してはじめて診断に至ることがある。心房細動の症状は多彩であり、動悸や脈の不整だけでなく、胸痛や失神も症状の一つとしてあげられる⁷⁾。無症候性心房細動の特徴として、男性に多い、基礎疾患が少ない、症候性心房細動に比べて予後が良いことが報告されている^{8)－10)}。

心房細動患者のQOLは年齢や性別などを調整した洞調律患者と比較すると低下しており、さらに、心房細動の発作回数が増加するほどQOLは低下する¹¹⁾。症状の有無が入力できる伝送心電計を用いて無症候性心房細動の頻度とQOLの関連を調べた最近の研究では¹²⁾、無症候性心房細動においてもQOLが低下していることが明らかとなった。

4. 心房細動の診断

永続性心房細動は、心房細動が常に出現しているので心電図をとれば直ちに診断がつく。しかし、発作性や持続性心房細動では発作が出ていない時に記録すると洞調律と診断されてしまう。特に、無症候性であれば心電図をとる機会が少ないので、診断は困難である。心房細動に伴う合併症を考えると、早期診断と合併症の予防治療が開始

されることが望まれる¹³⁾。携帯心電図は発作頻度が低い不整脈の診断に対して有効である。携帯心電図は2種類に大別され、一つはホルター心電図のように連続記録をするもので、他はイベント発生時のみ間欠的に短時間心電図記録をする、いわゆるイベント心電図である。発生頻度の低い不整脈を診断するには、イベント心電図のほうがホルター心電図に比べ対費用効果が高い。

(1) 連続的評価法

ホルター心電図は24～48時間を1単位として連続心電図記録を行うものである。最近では失神や動悸の原因診断のために植込み型心電図データレコーダ(implantable cardiac monitor (ICM))が用いられることがある。これは胸骨左下縁の皮下に植込み、約3年にわたって心電図を連続監視し、事前に設定した異常所見を検出すると自動記録を行う機器である。筋電図を心房細動と誤認識することがある。脳卒中患者においてホルター心電図とICMの心房細動検出率を比較した研究がある¹⁴⁾。441例の脳卒中入院患者をホルター心電図とICMにランダムに割付けて、12ヵ月にわたって観察を行った。ホルター心電図の心房細動検出率は2.0%であったがICMでは12.4%と高く、これよりICMの有用性が示された。

(2) 間欠的評価法

間欠的評価法としてイベント心電図がある。この心電図は電極を前胸部に貼付し、長期間携帯する(数週～数か月)。患者が症状を自覚したときイベントボタンを押すか、あるいは事前に設定された条件の不整脈が発生すると心電図がメモリされる(ループ型)。この機種は意識消失など、発作の出現する前から心電図が記録される。入浴前後で患者自身が電極を張り替えなければならない。最近では、発作の自覚時に記録器に併設されている電極を胸部や手指の皮膚に当てて作動させるイベント記録器が汎用される(非ループ型)。また、小さな心電計を胸壁に張り、スマートフォンに飛ばして心電図が確認できる機器も開発されている。

5. 心房細動治療

(1) リズム治療とレート治療

心房細動により不快な症状がある場合にはI群薬、またはIII群薬の抗不整脈薬で洞調律維持を図る「リズム治療」を行う(図5)。投与前に肝機能や腎機能を調べるとともに、I度房室ブロックやQRS幅の拡大があるときは投与量を減じる。また、I群薬は陰性変力作用があるので心機能が低下している症例や、心不全の既往のある症例には投与を控える。近年は、心機能の保たれた心不全が増加しているため注意が必要である。発作回数が少ない心房細動では、発生時に頓用でI群薬を使用するとよい(pill-in-the-pocket療法)。同時に、軽い安定剤を服用すると症状軽減に役立つ(cocktail療法)。発作の出る時間が決まっているような症例では、発生の1時間ぐらい前に内服させる(就寝中に出る場合は寝る前など)。心房細動の発生により心不全に陥るような症例ではIII群薬を使用するか、あるいは、カテーテルアブレーションを考慮する。

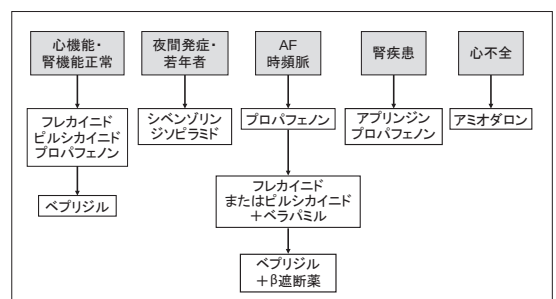


図5 洞調律維持治療(リズム治療)

基礎疾患や発症のパターン別に薬剤を分類した。心機能・腎機能正常患者では強いI群薬(Ic群：フレカイニド、ビルシカイニド、プロパフェノン)が使用可能である。心機能・腎機能正常でも高齢者には1/3～1/2量を使用する。迷走神経緊張が高くなる夜間に発症するもの(特に若年者)では抗コリン作用を有するシベンゾリン、ジソピラミドが有効である。心房細動になると頻脈傾向になり症状が強い場合には、β遮断作用をもつプロパフェノンか、ベラパミルの併用を行う。ベプリジルは脈拍減少作用が強いが、時にQT延長を引き起こしてしまうので、この際はβ遮断薬と併用するとよい。β遮断薬は徐脈を助長するように思えるが、β遮断薬によって心室の再分極過程の不均一性が改善するのでトルサードポインツの発生抑制に役立つ。腎疾患を有する場合は肝代謝の薬剤が勧められるが、洞調律維持効果は強くはない。透析患者においては、水分、体重や電解質の管理を行っても心房細動によって透析困難となる場合には(成功率は劣るが)カテーテルアブレーションを行う。洞調律維持目的でジギタリスを単剤投与することはガイドラインでは勧められない。AF：心房細動。

労作にともなう心拍の過剰な上昇をおさえる治療を「レート治療」という。ジギタリス、Ca拮抗薬、 β 遮断薬が用いられるが、私は、高齢者にはCa拮抗薬か β 遮断薬を、また、若い人には β 遮断薬を用いることが多い。レート治療で 사용되는Ca拮抗薬は非ジヒドロピリジン系のベラパミル(ワソラン)か、ジルチアゼム(ヘルベッサ)である。ベラパミルの利点は、半減期が短いのので蓄積性が少なく、 β 遮断薬に比べて心拍数抑制効果が強くないので、高齢者に向いていることである。朝と昼に内服させ、夜は投与しない。 β 遮断薬の利点は、心拍数抑制効果が強いこと、1日1回の内服でよいこと、基礎心疾患のある場合は、突然死予防効果があることである。 β 遮断薬は、低用量から緩徐に増量すると過度な徐脈や心不全悪化が防げる(例:カルベジロール1.25–2.5 mg/日から開始、ピソプロロール0.625–1.25 mg/日から開始)。心拍数抑制効果はカルベジロールよりピソプロロールの方が強い。最近ピソプロロールの貼付剤が使えるようになったが(適応は高血圧のみだが)、経口剤に比べて心拍数抑制作用が長く続くと言う患者があった。次に目標心拍数であるが、安静時の心拍数に目標値はなく、軽度労作時に110/分以下ぐらいであればよいとされる¹⁵⁾。しかし、頻脈になると心不全を起こすような症例はこの限りではなく、厳格なレートコントロールに努める必要がある。夜間の3秒程度のポーズは放置して良い。

(2) カテーテルアブレーション

カテーテルアブレーションは静脈あるいは動脈を通して心臓の内側に電極カテーテル(先端径4–8 mm)を留置し、不整脈の原因箇所的心筋組織を熱焼灼するものであり、正式名称は経皮的カテーテル心筋焼灼術という。電極カテーテルの先端温度は高周波通電装置により50–60℃に上昇し、これにより病変心筋を焼灼する。発作性上室頻拍、心房頻拍、心房細動、心房粗動、心室期外収縮、心室頻拍などの治療に用いる。

心房細動に対する適応は徐々に拡大されてい

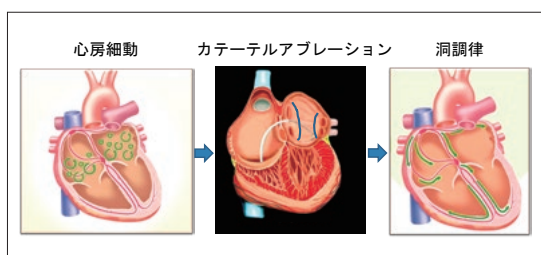
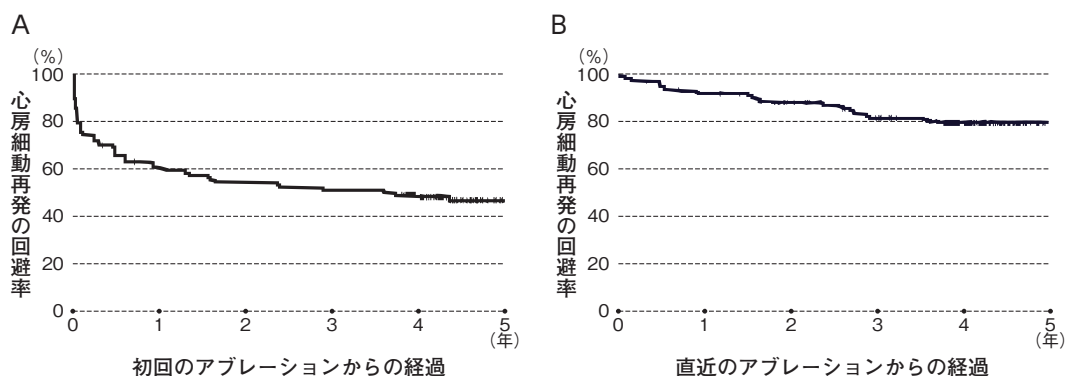


図6 カテーテルアブレーション

カテーテルアブレーションは抗不整脈より洞調律維持効果が高い。心房細動では心房の中を電気信号がさまよっている状態(リエントリー)であるが(左図)、カテーテルアブレーションによって左房と肺静脈の接合部付近を線状に焼灼することにより(中図)、リエントリー回路が遮断され洞調律に復する。

る。これまでは抗不整脈薬を使用しても症状が緩和されない発作性心房細動がメインであった。最近は、抗不整脈薬の使用歴は問わず、また、発作性だけでなく持続性であっても症候性であれば施行するようになってきた。また、心房細動が発生すると心不全を合併するような頻脈誘発性心筋症も適応になってきた。カテーテルアブレーションの基本術式は、4本の肺静脈と左心房の接合部を円周状に焼灼する「拡大肺静脈隔離術」である(図6)。それでも発作が再発する場合には上大静脈–右房接合部なども追加焼灼を行う。最近は高温ではなく、低温(マイナス80度)に維持したバルーンカテーテルを肺静脈と左心房の間に留置して、この間の伝導を凍結によって変性させる「経皮的カテーテル心筋冷凍焼灼術」が広まりつつある。この方法は、発作性心房細動でよく行われ、施術時間が短くてすむ利点がある。

カテーテルアブレーション成功のカギを握るのは、心房細動の罹病期間(持続性に移行して1年以下)、左房径(50 mm以下)、合併疾患、年齢などである³⁾。図7はカテーテルアブレーション後の再発率を示したものである¹⁶⁾。技術と器具の改善に伴い合併症は減少傾向にあるが、majorな合併症発生率は2–12%と報告されている(表2)³⁾。上述の植込み型心電計を用いて心房細動アブレーション後の心房細動の発生を検討した試験がある¹⁷⁾。これでは、アブレーション施行3ヵ月前にICMを植込み(50例)、アブレーション後1.5年に

図7 カテーテルアブレーションの成功率¹⁶⁾

161例(平均59歳)の結果。A：初回施行後5年が経過すると約半数は再発した。B：再発後に2回目のアブレーションを行うことによって再発が減少した。成功率は60～80%とされる。

表2 心房細動合併症の種類と頻度²⁾

合併症	発生率
心房頻拍(左房flutter)	2～5%
血管損傷	0.5%
心タンポナーデ	0.8～6%
脳梗塞	0.5～2%
肺静脈狭窄	～10%(<5%)
横隔神経麻痺	<0.5%
食道穿孔	<1%
急性心筋梗塞	<0.1%
死亡	0.7%

心房細動カテーテルアブレーションでは、心房内にブロックラインを作成するが、これが不完全である場合に、あらたな不整脈回路が形成されることがある。このなかでも、僧帽弁輪を旋回する左房flutterとよばれる心房頻拍は難治性のことがある。

わたって観察を行った。この結果、患者申告による無再発率は58%だったが、ICMでは46%であった。これによりアブレーション後に無症候性の心房細動が発生していることが明らかになった。この研究では同時に48時間ホルター心電図が3ヵ月ごとに行われたが、心房細動は一度も検出されなかった。以上より、後述するCHADS₂スコアが高いにも関わらず、洞調律が維持されているとして抗凝固療法を中止すると、塞栓症を発症する可能性がある。

カテーテルアブレーション後に減量、血圧コントロール、血糖やコレステロール治療などの生活

習慣の改善を行うと洞調律維持率が高くなることも報告されており、アブレーション後の生活管理を怠らないように心掛けるべきである¹⁸⁾。

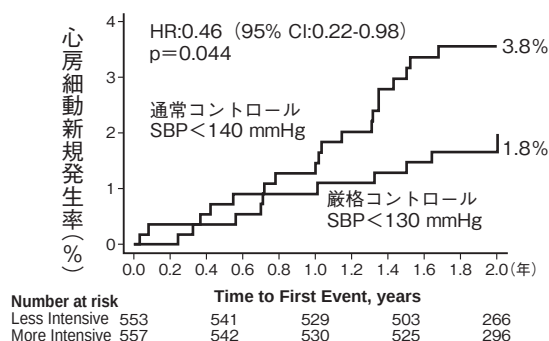
(3) 基礎疾患の治療(上流治療)

(ア) 高血圧

高血圧は心房細動の大きなリスク因子であり、心房細動発生の上流に位置する。高血圧によって左室拡張末期圧とそれに続いて心房の圧負荷が増すことにより組織内アンジオテンシンII濃度が上昇し、心房筋の肥大と間質線維組織の増生(リモデリング)が進むと考えられている。そこで、以前に高血圧を伴う発作性心房細動を対象にして、アンジオテンシンII受容体阻害薬(ARB：カンデサルタン)とCa拮抗薬(CCB：アムロジピン)による降圧治療により心房細動の発作回数に差がでるかどうかが検討された^{19, 20)}。どの試験もARBとCCBの間で、発生回数や持続性心房細動への移行率に差は認められなかった。これより、ARBの心房細動上流治療効果は否定され、使用薬剤を問わず十分な降圧を図ることが心房細動の一次予防に重要であることが示唆された(図8)²¹⁾。

(イ) スタチン

心房細動の持続とともにC反応性蛋白(CRP)が上昇する²²⁾。心房細動患者の心房には洞調律患者と比べて炎症性細胞が浸潤していることが報告され²³⁾、心房細動は炎症性疾患ととらえられる。こ

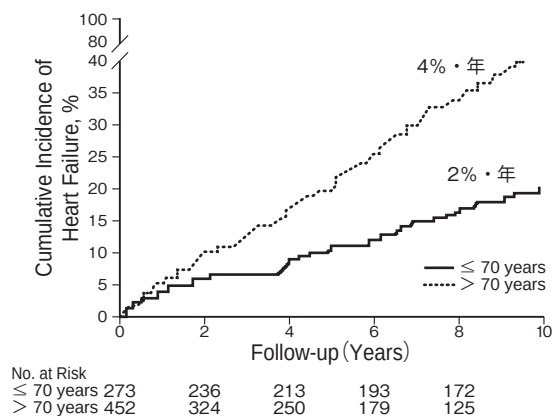
図8 高血圧と心房細動(介入研究)²¹⁾

1110例を厳格な血圧コントロール(収縮期血圧 130 mmHg未満)と通常(収縮期血圧 140 mmHg未満)に分けて2年の観察を行った。厳格な血圧コントロールにより心房細動の新規発生が54%抑制された。SBP:収縮期血圧。

のため、抗炎症作用を有する薬剤により心房細動発生回数が減少し持続性心房細動への移行が抑制できると考えられ、この仮説検証がなされた。スタチン²⁴⁾や不飽和脂肪酸²⁵⁾で効果が検討されたが、否定的であった²⁶⁾。

(ウ)心不全

心不全は心房細動の大きなリスク因子であり、心不全が重症になるほど心房細動の合併率が上昇する²⁷⁾。また、反対に心房細動を発症すると年次約2-4%の頻度で心不全が合併する(図9)²⁸⁾。このように心房細動と心不全は「鶏と卵の関係」にあり、どちらが原因か明らかにできない症例も多

図9 心房細動から心不全合併まで²⁸⁾

初発の心房細動725症例(平均73歳、45%女性)を追跡した結果、22%の症例が心不全を合併した。独立したリスク因子は年齢、糖尿病、BMI、左室肥大、心雑音、心筋梗塞であった。年次死亡率4.5%であった。

い。しかし、この中には急性の心房細動の発生により心不全に陥る、いわゆる頻脈誘発性心筋症が隠れている。これは洞調律に戻すことにより心機能が改善するので、見逃してはいけない。鑑別方法として、心機能が低下している割には左室拡張末期径が増大していないこと、無症候性の頻脈が続いていることなどが報告されているが、決め手にかける^{29,30)}。

(4)脳梗塞と全身性塞栓症の一次予防

(ア)抗凝固療法

心房細動には年次約2-5%の頻度で脳梗塞や全身性塞栓症が合併する³¹⁾。心房細動では能動的な心房収縮が低下するために左房内での血栓形成が進む。これが脳血管を閉塞させると脳梗塞が起き、QOLや生命予後が損なわれる。このため、抗凝固療法で一次予防を行う必要がある。頸動脈や頭蓋内動脈は血流が速く、高いずり応力が働くため、主として血小板系が活性化されて「血小板血栓」が形成される。このため、アテローム血栓性脳梗塞の予防には抗血小板薬が有効である。また、血流が遅く、ずり応力が低い心房内で形成される血栓は、凝固系が活性化されてできる「フィブリン血栓」が多い。このため、心原性脳塞栓症の予防には、抗凝固薬が有効である。

1990年代より多くの大規模臨床試験数がなされ、心房細動においてプラセボ、アスピリン、およびワルファリンの3者の塞栓症抑制効果が検証された。これらの試験のメタ解析によりワルファリンは脳梗塞の発症率をプラセボより64%減少させ、また、アスピリンよりも19%減少させることが示された³²⁾。これにより、ワルファリンの有効性が示された。ワルファリンは投与量の微調整が必要なことや薬物、食物相互作用が多いなどの理由で、投与が必要なのがわかっているが、使用が躊躇されているのが現状である。最近、ワルファリンに取って代わる新規経口抗凝固薬として直接トロンビン阻害薬(ダビガトラン)と第Xa因子阻害薬(エドキサパン、アピキサパン、リバーロキサパン)が注目を浴びている。これらは、ワ

ルファリンと異なり、投与量の微調整は不要で、薬物・食物相互作用が少ない、などの理由で、使用頻度が上昇している。それぞれの薬剤の大規模臨床試験の結果、いずれもワルファリンと比べて、塞栓症予防効果と出血副作用に有意な差はなかった^{33) - 36)}。新規経口抗凝固薬の利点は、脳出血が有意に少ないことである。

抗凝固療法の開始指標となるのはCHADS₂スコアである(表3-1)³¹⁾。わが国のガイドラインでは³⁷⁾、1点以上の症例ではワルファリンより新

規経口抗凝固薬を投与することを推奨している。2点以上の場合にはワルファリンと新規経口抗凝固薬は同列にされた(図10)。最近、CHADS₂スコアよりもCHA₂DS₂-VAScスコア³⁸⁾(表3-2)を使用する傾向が高い。CHA₂DS₂-VAScスコアはCHADS₂スコアに危険因子数を増やして予測精度を上げたものである。米国やEUのガイドラインではこのスコアを採用し、0点の症例には抗凝固薬は不要で、1点の場合には新規経口抗凝固薬投与を推奨すると記載している。

表3-1 CHADS₂スコア³¹⁾

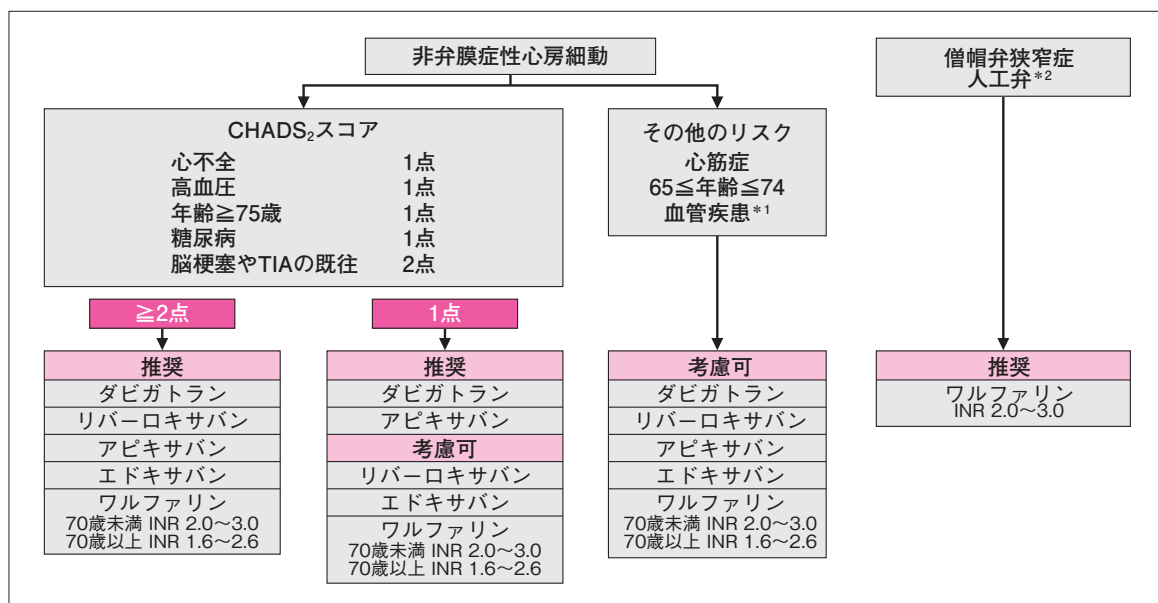
項目	スコア
うっ血性心不全、左室機能低下(C)	1
高血圧(H)	1
75歳以上 (A)	1
糖尿病 (D)	1
脳梗塞かTIA (S)	2

TIA：一過性脳虚血発作。最高6点。

表3-2 CHA₂DS₂-VAScスコア³⁸⁾

項目	スコア
うっ血性心不全、左室機能低下(C)	1
高血圧(H)	1
75歳以上(A)	2
糖尿病(D)	1
脳梗塞、TIA(S)	2
心血管疾患* (V)	1
年齢65歳-74歳(A)	1
女性(S)	1

*虚血性心疾患、末梢動脈疾患。最高9点。65歳未満の女性は0点とする。

図10 心房細動における抗血栓療法³⁷⁾

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。

*2：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。

抗凝固療法には出血事象がつきものであり、この2つは表裏一体をなす。ワルファリン投与中の大出血イベントは約3%/年の頻度で、また、脳出血は約1%/年で発生する^{33) - 36)}。このため効果(塞栓症予防)が副作用(出血)を上回るかどうかを考慮して治療を行う必要がある。これまで出血予測スコアが数多く発表されてきたが、最新のHAS-BLEDスコア³⁹⁾とATRIAスコア⁴⁰⁾について述べる(表4-1)。HAS-BLEDスコアでは7因子を考慮する必要がある。因子数が多いことと、PT-INRが目標治療域内にある期間(TTR)を測定するという手間のかかる項目を入れていることなどが欠点である。HAS-BLEDが3点以上の症例は出血リスクが高く、慎重なフォローが必要である。ATRIAスコア⁴⁰⁾はワルファリン内服例を対象にした研究よりリスクとなる5因子を抽出した(表4-2)。4点以上を高リスクとした。また、過

去の報告では脳卒中や抗血小板薬の併用もリスク因子とされているので、留意する必要がある。

新規抗凝固薬の使用頻度が上昇している中でワルファリン時代の出血スコアが通用するだろうか。貧血、出血歴、脳卒中、抗血小板薬は出血との関連が強いと思われるが、ワルファリン時代に考慮されることの少なかった低体重(50kg以下)やP-糖蛋白阻害剤(ベラパミルやアミオダロンなど)も重要なリスク因子となろう。特に新規抗凝固薬は腎代謝の要素が大きいので、腎障害がある場合には用量を減量するかワルファリンに変更する必要がある。

これまでに発表された脳梗塞と出血イベント予測スコアは、いずれも臨床背景を点数化したものであり、病態を数値化したものではない。近年、D-dimer⁴¹⁾や血小板容積⁴²⁾は脳梗塞や出血イベントと関連が深いことが報告されている。

(イ)新規経口抗凝固薬

現在、直接トロンビン阻害薬(ダビガトラン)と第Xa因子阻害薬(エドキサバン、アピキサバン、リバーロキサバン)の4剤が使用可能である(表5)⁴³⁾。これらの共通した特徴として、半減期が短いこと、腎排泄率が高いものがあること、モニタリング法が確立されていないこと、ワルファリンより高価であること、さらに出血時に中和剤がないことなどである。投与前には推定糸球体ろ過率(eGFR)ではなくて、クレアチニンクリアランス(CCr)を算出して投与量を決定することが肝要である(図11)。メーカーが配布している計算尺を使用すると簡便に算出できる。eGFRは慢性腎臓病検出のマーカーであり、体重の要素が加味されておらず薬剤投与量の参考にはならない。ダビガトランはカプセル製剤で1日2回投与が必要である。腎排泄率が高く、腎障害(CCr 30ml/min未満)では投与できない。エドキサバンとリバーロキサバンは一日一回投与の薬剤でアドヒアランスが高いことが期待される。腎障害(CCr15ml/min未満)では投与できない。アピキサバンは、軽度(CCr50~80ml/min)から中等度(CCr25~50ml/min)の腎障害例においても、ワルファリ

表4-1 HAS-BLED出血リスクスコア³⁹⁾

項目	スコア
高血圧	1
腎機能障害と肝機能障害	1または2
脳梗塞の既往	1
出血歴	1
不安定PT-INR	1
高齢(65歳を超える)	1
薬剤または、アルコール	1または2

*高血圧：収縮期血圧160mmHg以上。腎機能障害：血液透析、腎移植、あるいは血清クレアチニン1.77mg/dL以上。肝機能障害：慢性肝疾患(肝硬変など)、あるいは肝臓検査値異常(ビリルビン2以上、AST/ALT/ALPが基準値の3倍以上など。出血：出血の既往(部位を問わない)あるいは出血性素因(血小板減少や貧血など)。不安定PT-INR：INRの変動が大きい、あるいは、time in therapeutic rangeが60%以下。薬剤：抗血小板薬の併用、非ステロイド性抗炎症薬の使用)。

表4-2 ATRIA出血リスクスコア⁴⁰⁾

項目	点数	
高血圧	1	
腎障害	3	
貧血	1	貧血(男性ヘモグロビン13g/dL未満、女性12g/dL未満、腎障害(eGFR<30ml/minまたは透析中)。
出血歴	1	
高齢(75歳以上)	2	

表5 新規経口抗凝固薬⁴

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
標的因子	トロンビン	第Xa因子	第Xa因子	第Xa因子
半減期(時間)	12－14	9－13	8－15	6－11
最高血中濃度到達時間(時間)	0.5－2	2－4	1－4	1－1.5
生物学的利用率	6.5% (ヒト)	100% (ヒト)	49% (ヒト)	60% (動物)
蛋白結合率	35%	92－95%	87%	40－59%
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A
腎排泄	80%	33%	25%	35－39%
服用回数(／日)	2回	1回	2回	1回

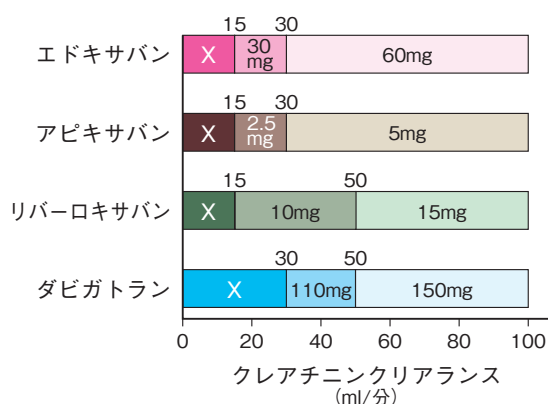


図11 クレアチンクリアランスによる投与量決定
クレアチンクリアランスが15ml /分未満の場合は投与しない。ダビガトランはクレアチンクリアランスが30ml /分未満では使用しない。

ンと同等かそれ以上の脳卒中／全身性塞栓症予防効果を示すとともに、大出血リスクが低かった。したがって75歳以上あるいは中等度の腎機能低下例にはアピキサバンがよいだろう。しかしながら、高度腎障害 (CCr15ml / min 未満) があり、脳卒中／全身性塞栓症リスクが高い場合にはワルファリンを考慮する。アピキサバンは、1日2回投与が必要である。減量基準(表6)と投与に当たっての注意点をまとめた(表7)。

手術にあたっての中止基準は、腎機能と手術リスクの2つで決められる。腎機能が低下しており大手術(開腹術、開胸術、整形外科の大手術)を受ける場合は手術2日前より中止し、ヘパリンブリッジを行う。歯科治療(1～3本の抜歯、歯周外

表6 新規抗凝固薬の減量基準

ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
腎障害 (CCr30－50ml /min)	腎障害 (CCr15－49ml /min)	血漿クレアチニン 1.5mg /dl以上	腎障害 (CCr15－30ml /min)
P-糖蛋白阻害剤			P-糖蛋白阻害剤 抗血小板薬
高齢者(70歳以上)	高齢者(75歳以上)	高齢者(80歳以上)	高齢者(75歳以上)
消化管出血の既往	低体重(50kg以下)	低体重(60kg以下)	低体重(50kg以下)

添付文書に記載されている減量ないしは出血性副作用注意事項から引用。アピキサバンは記載3項目中、2項目を満たす場合は減量することとしているが図11にあるようにCCr 15－30 ml /minでは減量する。CCrクレアチンクリアランス。

表7 新規抗凝固薬開始にあたっての注意点

1. ガイドラインを参照しCHADS₂スコアが1点以上
2. 年齢、体重、腎機能で用量調整
3. 抗血小板薬との併用をできるだけ避ける
4. 高価であることを説明する
5. 処方開始後1-2週目に来院させ、出血の有無を確認する
6. 約6ヵ月ごとにヘモグロビンと腎機能をチェック
7. 効果が副作用を上回るであろう症例を選ぶ

科治療、膿瘍切開、インプラント・ポジショニング)や眼科治療(白内障、緑内障治療)、手術を伴わない内視鏡(含む生検)、体表面の手術(膿瘍切開、皮膚の小切除など)では中止する必要はない。しかし、できるだけ薬剤の血中濃度が下がっている時間帯に行ったほうが安全と思われる。

6. まとめ

人口の高齢化とともに、心房細動患者は増加している。生命予後を大きく左右するのは、脳梗塞(含む全身性塞栓症)と心不全である。全身性塞栓症の一次予防はCHA₂DS₂-VAScスコアが1点以上の場合に実施を勧めるとともに、出血事象に留意する。心不全は心房細動の慢性化とともに合併率が高くなるので、BNPや心胸郭比などでフォローを行うとよい。心房細動の症状が強い場合にはカテーテルアブレーションを考慮する。これには一定のリスクが伴うが、成功すればベネフィットは大きい。心房細動はもはやcommon diseaseであり、循環器を専門としない場合でも心房細動の管理法を身につけておきたい。拙著「はじめは心房細動―脳梗塞にならないために」(ライフメディア出版 2013)は、心房細動全般に関する情報を検査技師や患者に理解できるよう記述したものであり、参考にして頂きたい。

(2014年9月6日に行われた愛知県保険医協会内科臨床研究会の内容をまとめていただきました。編集部)

文献

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
4. Kato T, Yamashita T, Sagara K, et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004; 68: 568-572.
5. Lainscak M, Dagres N, Filippatos GS, et al. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol* 2008; 128: 311-315.
6. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 281-289.
7. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028-3035.
8. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 657-663.
9. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, et al. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J* 2012; 76: 1020-1023.
10. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJ, et al. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 939-945.
11. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 762-768.
12. Yamamoto M, Watanabe E, Suzuki T, et al. Association between the quality of life and asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation in the J-RHYTHM II study. *J*

- Cardiol 2014 ; 64 : 64-69.
13. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014 ; 111 : 1167-1176.
 14. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2478-2486.
 15. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1834-1840.
 16. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation : lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010 ; 122 : 2368-2377.
 17. Verma A, Champagne J, Sapp J, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF) : a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med* 2013 ; 173 : 149-156.
 18. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation : The ARREST-AF Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64 : 2222-2231.
 19. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study) . *Europace* 2011 ; 13 : 473-479.
 20. Goette A, Schon N, Kirchhof P, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012 ; 5 : 43-51.
 21. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis) : an open-label randomised trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 525-533.
 22. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, et al. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2006 ; 108 : 346-353.
 23. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J* 2010 ; 74 : 262-270.
 24. Watanabe E, Yamashita T, Suzuki S, et al. Statin treatment for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J* 2011 ; 52 : 103-106.
 25. Watanabe E, Sobue Y, Sano K, et al. Eicosapentaenoic acid for the prevention of recurrent atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011 ; 16 : 373-378.
 26. Savelieva I, Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 ; 5 : 30-41.
 27. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure : natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004 ; 5 Suppl 1 : S5-19.
 28. Schnabel RB, Rienstra M, Sullivan LM, et al. Risk assessment for incident heart failure in individuals with atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail* 2013 ; 15 : 843-849.
 29. Fujino T, Yamashita T, Suzuki S, et al. Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ J* 2007 ; 71 : 936-940.
 30. Lishmanov A, Chockalingam P, Senthilkumar A, et al. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy : Evaluation and Therapeutic Options. *Congestive Heart Failure* 2010 ; 16 : 122-126.
 31. 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 : 2864-2870.
 32. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 857-867.
 33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-1151.
 34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 883-891.
 35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 981-992.
 36. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2093-2104.
 37. 日本循環器学会合同研究班報告. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版). *Circ J* 2013 ; [http : //www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf).
 38. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk

- stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach : the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 ; 137 : 263-272.
39. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2010 ; 138 : 1093-1100.
40. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage : The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 395-401.
41. Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 2225-2231.
42. Ha SI, Choi DH, Ki YJ, et al. Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets* 2011 ; 22 : 408-414.
43. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011 ; 75 : 1539-1547.