

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(4) 心房細動

推奨

1. 脳卒中または一過性脳虚血発作(TIA)の既往があるか、うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のいずれかの危険因子を2つ以上合併した非弁膜症性心房細動(NVAF)患者にはワルファリンが強く推奨される(グレードA)。
上記の危険因子を1つ合併したNVAF患者にもワルファリンが推奨される(グレードB)。
上記の危険因子のない60歳未満のNVAF患者には、アスピリン(81~330mg/日)およびワルファリンが有効であるとの十分なエビデンスはない(グレードC1)。
2. ワルファリンが禁忌のNVAF患者には、抗血小板薬を投与しても良い(グレードB)。
3. ワルファリン療法の強度は、一般的にはPT-INR(prothrombin time-international normalized ratio、以下INR)2.0~3.0が推奨される(グレードA)が、高齢(70歳以上)のNVAF患者では、1.6~2.6にとどめることが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

NVAFは脳梗塞の危険因子である。NVAF患者の脳梗塞発症率は平均5%/年であり、心房細動のない人々の2~7倍高い¹⁻³⁾(IIb)。平成12年度厚生科学研究費による脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(J-MUSIC)によれば、発症後7日以内に入院した脳梗塞患者の20.8%に心房細動を合併していた⁴⁾(III)。これまでにNVAF患者を対象に脳卒中の予防を目的として行われた抗血栓療法⁵⁾の29の大規模臨床試験をメタアナリシスした成績によれば、用量調節法によるワルファリン療法はきわめて有効であり、プラセボに対して64%の脳卒中予防効果がある⁵⁾(Ia)。アスピリンはワルファリンよりも劣るが、22%の脳卒中予防効果がある^{5, 6)}(Ia)。またNVAF患者を対象にアスピリン(75~150mg)とクロピドグレル(75mg)の2剤の抗血小板療法とワルファリン(INR 2.0~3.0)による脳卒中予防効果を比較した試験(ACTIVE W)では、脳卒中発症率はワルファリン群が1.4%/年に対して抗血小板療法群では2.9%/年と有意に高いという結果であった⁷⁾。NVAF患者における脳卒中の危険因子は、脳卒中またはTIAの既往、高血圧、うっ血性心不全、加齢、糖尿病、冠動脈疾患の合併であり、これらのうち、いずれかの危険因子を有するNVAF患者ではワルファリンを投与すべきであるとされている⁸⁻¹¹⁾(Ia)。ワルファリン療法は脳卒中の予防効果があり、なおかつ重篤な出血合併症を最小限にしうる強度を目標値として設定すべきであるが、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した全脳卒中発症を最小限にしうるワルファリンの強度はINR2.0~3.0の範囲なので、一般的にはこの範囲の強度のワルファリン療法が推奨される^{12, 13)}(Ia)。しかし、高齢者(70歳以上)ではワルファリンによる重篤な出血

合併症(頭蓋内出血と頭蓋外の大出血)のリスクが大きいので、ワルファリンの強度をINR 1.6~2.6に下げたほうが良いと考えられる^{9,11, 14, 15)} (Ia-IIa)。

最近、NVAF患者の脳卒中リスクの評価と抗血栓療法を選択基準にCHADS₂スコア(表参照)が推奨されるようになった^{16, 17)} (Ib)。CHADS₂とは、うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病、脳卒中またはTIAの既往の頭文字である。うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病はそれぞれ1点、脳梗塞またはTIAは2点とされ、その合計点がCHADS₂スコアとなる¹⁶⁾。CHADS₂スコアの妥当性は大規模な前向き臨床試験で確認されている^{18, 19)}。スコア0の脳卒中発症率は1%/年、スコア1の脳卒中発症率は1.5%/年、スコア2の脳卒中発症率は2.5%/年、スコア3以上の脳卒中発症率は $\geq 5\%$ /年であった¹⁸⁾。

本邦において行われた低リスクのNVAF患者におけるアスピリンの脳卒中予防効果を検討したランダム化比較試験(Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial : JAST)の成績によれば、アスピリン(150~200mg/日)の投与による脳卒中予防効果は証明されず、重大な出血合併症が増加する傾向がみられた^{20, 21)}。

また、The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events(ACTIVE)に登録されたNVAF患者でビタミンK拮抗薬(ワルファリン)が適応外になっている7,554例を対象にアスピリンにプラセボあるいはクロピドグレルを加えた効果について解析されたデータが発表された。アスピリン単独に比べてクロピドグレルを併用した群のほうが脳卒中発症のリスクは28%軽減する効果が得られたが、一方で出血合併症が有意に高まる結果となった²²⁾。

最近、高リスク(脳卒中、TIAまたは全身塞栓症の既往、左室機能不全、75歳以上、高血圧・冠動脈疾患・糖尿病のいずれかを有する65歳以上)のNVAF 18,000例において経口の選択的トロンビン阻害薬であるdabigatran(本邦未承認)とワルファリン(INR2~3)を比較する第Ⅲ相臨床試験(Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy : RE-LY)が行われた²³⁾。日本人患者は300例含まれており、6,000例にdabigatran 110mg 1日2回、6,000例にdabigatran 150mg 1日2回、6,000例にワルファリン(INRの目標値2.0~3.0、日本人のみINR2.0~2.6)を投与し、1~3年間追跡調査したところ、脳卒中または全身塞栓症はワルファリン投与群(1.69%/年)よりdabigatran 150mg 2回投与群(1.11%/年)で有意に少なく、dabigatran 110mg 2回投与群(1.53%/年)で同等であり、出血性脳卒中はいずれのdabigatran投与群もワルファリン投与群より有意に少なく、大出血はdabigatran 110mg 2回投与群でワルファリン投与群より有意に少なかった(Ia)。

発作性心房細動患者を対象として、洞調律維持治療(Naチャンネル遮断薬が中心)と心拍数調節治療(β 遮断薬、Ca拮抗薬、ジギタリス)を比較したJapanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation(J-RHYTHM) study²⁴⁾では、脳梗塞の発症は両群間で差がなかった(ワルファリンは両群ともに約60%服用)。しかし、イベント(死亡、症候性脳梗塞、全身性塞栓症、大出血、心不全による入院、被験者の基本的治療に対する忍容性)非発症率は、洞調律維持治療群で有意に高かった(p=0.0128)が、症候性脳梗塞のみでは差がなかった。

表 CHADS₂スコアによる脳卒中リスクの評価

CHADS ₂ スコア	脳卒中リスク	脳卒中発症
0	低	1.0%/年
1	低～中	1.5%/年
2	中	2.5%/年
3	高	5.0%/年
≥4	非常に高	>7.0%/年

CHADS₂ : CHF(心不全)、HT(高血圧)、Age>75y(高齢)、DM(糖尿病)は、それぞれ1点、Stroke/TIA(脳卒中/TIA)は2点に計算される。

引用文献

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 1991 ; 22 : 983-988
- 2) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995 ; 98 : 476-484
- 3) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, 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
- 4) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004 ; 18 : 47-56
- 5) 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
- 6) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86
- 7) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. 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
- 8) 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
- 9) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998 ; 51 : 674-681
- 10) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001 ; 104 : 2118-2150
- 11) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke : a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999 ; 281 : 1112-1120

- 12) 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
- 13) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 897-902
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation : how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003 ; 290 : 2685-2692
- 17) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council : cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group ; Cardiovascular Nursing Council ; Clinical Cardiology Council ; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 ; 37 : 1583-1633
- 18) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1825-1833
- 19) Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation : stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004 ; 110 : 2287-2292
- 20) 日本循環器学会学術委員会. 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Japanese Circulation Journal* 2000 ; 64(Suppl. III) : 993-1005
- 21) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation : Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006 ; 37 : 447-451
- 22) Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2066-2078
- 23) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-1151
- 24) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Unoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. J-RHYTHM study. *Circ J* 2009 ; 73 : 242-248