慢性心房細動の血栓塞栓症

福並正剛*

心房細動患者連続201例の左房内血栓(LAT)検出頻度と塞栓発症率を後向きに調査した。

経胸壁心エコー法によるLAT検出率は11%と低いが、その32%に塞栓症を発症しており、LATの存在も塞栓発症要因と考えられた。また、疾患別検討ではLATは弁膜疾患に多く検出されたが、塞栓発症については差がなく孤立性心房細動でも27%と高率であった。LAT検出例で血小板シンチ陽性像を呈したのは1/4しかなかったが、陽性シンチ像の定量値(%IE)やD-ダイマー値の高い例や、%IEの割にD-ダイマー低値の凝固優位例に多く塞栓発症がみられており、血栓活動性の評価も可能であった。平均3.5年観察での年間塞栓発症率は、無投薬群で6.4%、ワーファリン投与群で2.5%、チクロピジン投与群で4.9%であり、抗血栓薬は塞栓発症予防に有用と考えられた。

以上より、心房細動患者においては、その基礎疾患にかかわらず、血栓活動性を評価しつつ抗血栓薬の投与を考慮すべきである。(心電図14: No.2, 78~83, 1994)

I. はじめに

心房細動は全人口の0.4%、60歳以上で10.2%と高齢になるに従い頻度の増加する不整脈の一つである¹⁾。近年の高齢化に伴い心房細動に由来した血栓塞栓症の頻度もともに増加しており、海外では数年前より血栓塞栓症の一次予防に関する大規模研究がなされてい

る^{2)~6)}。しかし、日本ではそのようなtrialは皆無であり、心房細動における血栓塞栓の発症率すら地域住民対象で検討されていない状態にある。

そこで、本研究では、まず病院受診者対象での心房細動、塞栓症の頻度、ついで左房内血栓の検出頻度を検討し、retrospectiveではあるが、当院での心房細動患者における血栓塞栓発症頻度と各種薬剤投与の関係について検討した。

II. 心房細動患者の頻度と血栓塞栓症の発症率

1992年6月より1993年5月までの1年間に心電図記録した連続心臓専門外来患者4,566

Key Words

- 慢性心房細動
- 血栓塞栓症
- 心臓超音波検査
- 血小板シンチグラフィ
- D-ダイマー

* 大阪府立病院心臓内科
(〒558 大阪市住吉区万代東3-1-56)

表1 心房細動患者における疾患別血栓塞栓症既往歴

	血栓塞栓症既往患者	率
MSR	11/48	23%
MR	8/34	23%
IHD	7/28	25%
DCM	2/16	13%
Others	9/32	28%
Lone	12/43	27%
計	49/201	24%

MSR：僧帽弁狭窄兼逆流(リウマチ性), MR：僧帽弁逆流(非リウマチ性), IHD：虚血性心疾患, DCM：拡張型心筋症, Others：その他, Lone：孤立性

表3 血栓塞栓症要因の検討

	血栓塞栓症 (+)	血栓塞栓症 (-)	統計学的 有意差
Age(y)	68.6±11.4	66.4±11.5	NS
Sex(M/F)	35/37	55/47人	NS
Dd(mm)	50.3±6.5	51.0±7.0	NS
EF(%)	65.2±6.6	64.3±9.5	NS
LAD(mm)	48.2±8.8	49.2±8.8	NS
Mr(+/-)	16/22	46/72人	NS

Age：年齢, Sex：性, Dd：左室拡張末期径, EF：駆出率, LAD：左房径, Mr：僧帽弁逆流の有無

例中306例に心房細動を認め(6.7%), うち心臓超音波検査法などにより器質的心疾患の有無を確認し得た201例の疾患別内訳と塞栓症の既往歴の有無を表1に示す。201例中約5分の1は孤立性心房細動であったが、塞栓症既往歴は27%と高く全体の24%やりウマチ性心臓弁膜症の23%よりむしろ上まわっており、従来のように孤立性心房細動だからといってあなどれない結果であった。表2は、その前後の心電図からみて発作性心房細動と診断できた例を除いた慢性心房細動166例で検討したものであるが、これも同様の結果であった。すなわち慢性であろうと、発作性であろうと血栓塞栓症発症頻度にはあまり差がないようであった。

表3は血栓塞栓症発症群と非発症群に分けて年齢、性、心エコー上のパラメータ(左室拡張末期径、駆出率、左房径、僧帽弁逆流の有

表2 慢性心房細動患者における疾患別血栓塞栓症既往歴

	血栓塞栓症既往患者	率
MSR	10/45	22%
MR	8/31	26%
IHD	4/20	20%
DCM	2/15	13%
Others	7/22	29%
Lone	9/33	27%
計	40/166	24%

MSR：僧帽弁狭窄兼逆流(リウマチ性), MR：僧帽弁逆流(非リウマチ性), IHD：虚血性心疾患, DCM：拡張型心筋症, Others：その他, Lone：孤立性

図1 左房内血栓エコー(矢印)

RV：右室, RA：右房, LV：左室, LA：左房

無)を比較したものであるが、いずれも両者間で有意差を呈しなかった。

III. 心臓超音波法による左房内血栓の検出

心腔内血栓の存在は、実際は動的なものであり、心臓超音波法では検出しがたいものであるが、血栓が成長してくれば容易に検出する(図1)。前記過去1年間に記録した連続心房細動患者201例中左房内に明らかな血栓エコーを呈したのは、22例(11%)だけであった(表4)。これは剖検例で報告の17~21%に

表 4 左房内血栓の有無と血栓塞栓症連関

	血栓塞栓症(+)		血栓塞栓症(-)		計	
	Warf(+)	Warf(-)	Warf(+)	Warf(-)	Warf(+)	Warf(-)
LAT(+)	1 (8%)	6 (67%)	12(92%)	3 (33%)	13	9
小計	7 (32%)		15 (68%)		22	
LAT(-)	1 (4%)	41(27%)	24(96%)	113(73%)	25	154
小計	42(23%)		137(77%)		179	
計	2 (5%)	47(29%)	36(95%)	116(71%)	38	163
	49(24%)		152(76%)		201	

LAT：左房内血栓，Warf：ワーファリン投与

比し低率であり⁷⁾，経胸壁心臓超音波法の限界とも思われた⁸⁾。しかし，血栓塞栓症の発症率は左房血栓非検出例(23%)に比し検出例(32%)は高く，検出の意義は大きかった。血栓塞栓症発症率を論じる場合，ワーファリン投与の有無により違いは大きく，表 4 ではさらにワーファリン投与の有無により 2 群に分けて検討した。左房内血栓の有無にかかわらずワーファリン投与により発症率が激減することがわかる。ワーファリン投与していない群で検討しても 163 例中 9 例(5.5%)にしか左房内血栓を検出できていないが，その 3 分の 2 が血栓塞栓症を引き起こしており，血栓非検出例の発症率(27%)に比し検出例で高率に血栓塞栓症を発症することがわかる。さらに，疾患別に左房内血栓出現率と血栓塞栓症発症率の関係をみてみると(表 5)，孤立性心房細動

表 5 左房内血栓の疾患別検出頻度と LAT 検出症例における血栓塞栓症発症率

	左房内血栓出現率	血栓不全患者における塞栓症発症頻度 (%)
MSR	33	13
MR	3	0
IHD	7	50
DCM	13	50
Others	3	100
Lone	5	100
計	11	32

LAT：左房内血栓，MSR：僧帽弁狭窄兼逆流(リウマチ性)，MR：僧帽弁逆流(非リウマチ性)，IHD：虚血性心疾患，DCM：拡張型心筋症，Others：その他，Lone：孤立性

ではむしろ左房内血栓出現例で全例血栓塞栓症を引き起こしていた。すなわち，左房内血栓の存在は血栓塞栓症の大きな危険因子であ

図 2 陽性血小板シンチグラム

ANT：正面像，RAO：右前斜位像，L-LAT：左側面像

表6 左房内血栓(LA Thrombus)に対する血小板シンチ法と心臓超音波法による検出率の比較

		心臓超音波法		計 (人)
		陽 性	陰 性	
血小板 シンチ法	陽 性	12(8)	0(0)	12(8)
	陰 性	38(5)	3(1)	41(6)
計		50(13)	3(1)	53(14)

( ) : 塞栓症例

るといえる。

IV. ^{111}In -オキシシン血小板シンチ法による血栓の検出

左房血栓を有しながら、塞栓を発症しない例も多く、血栓形成と塞栓は別に考えざるを得ない。そこで、血栓の活動性(on-going thrombus)を評価する目的で、 ^{111}In -オキシシンによる血小板標識を行ない、投与6日後に撮像した(図2)。既報のごとく、手術あるいは剖検所見と対比した際の感度、特異度はそれぞれ75%, 100%であるが⁹⁾、心臓超音波法との比較では左房内血栓の24%しか陽性シンチ像を示さず、残りの大半は血栓表面が表皮化されたためか集積が認められていない(表6)。一方、左房内血栓が検出されていない例では集積が認められていない。しかし、陽性シンチ像を呈した症例の多くはワーファリン療法で陰性化しており¹⁰⁾、血栓活動と関係が深いと考えられる。また、塞栓症との関係においても、陽性像を定量化した際の指標%IEが0.4以上で63%に、0.4未満で17%に塞栓既往のあることから、十分に塞栓を予測させるものと期待される¹¹⁾が、今回の検討でも12例中8例とシンチ陽性症例の約3分2に血栓塞栓症が認められ、シンチ陽性例41例中6例と比較すればかなり高率に発症することから、シンチによる血栓活動性は最も大きなrisk factorといっても過言でない。さらに、弁膜疾患と非弁膜疾患と区別して検討した結果でも、両者間に大きな差異は認められず、心房細動それ自体がもつ血液うっ滞がより大きな因子と

考えられた。

V. D-ダイマー値を用いた血栓の検出

一度血栓が形成され二次線溶が働けば、血中に重合したフィブリンの代謝産物であるD-ダイマーが出現することは周知のことである。このD-ダイマー値は前述の%IEとほぼ相関しており、%IEに変わりうる血栓活動性の指標となることが期待されているが、血栓形成部位の同定不可能である。心房細動患者(73例)と洞調律対照例21名で比較したデータでは¹²⁾、 150 ± 19 vs 61 ± 3 ng/mlで有意に心房細動例で高く、しかもD-ダイマー値は器質的心疾患の有無に関係しないという結果であった。しかも、塞栓既往例と非既往例に分けても同値に差がなく、かなり動的な指標であることが疑われる。今、凝固系の指標に%IE、線溶系の指標にD-ダイマー値を用いた際、%IEの割にD-ダイマー値の低い例に塞栓症に合併しやすく(82%)、高い例に合併しにくい(23%)ことが判明しており¹¹⁾、両者で塞栓予測も可能になりかもしれないと思われる。すなわち%IEを縦軸、D-ダイマーを横軸とした平面で回帰直線より上では凝固優位、下では線溶優位ということが出来る(図3)。

図3 %IE(縦軸)-D-dimer(横軸)平面
左上：凝固優位，右上：線溶優位

表7 血栓塞栓既往に対する各パラメータの感度, 特異度, 予測精度の比較

	感 度 (%)	特異度 (%)	予測精度 (%)
% IE	80	68	73
D-dimer	73	68	70
Regression Line	60	91	78

% IE：血小板シテ陽性の程度, D-dimer：D-ダイマー値, Regression Line：%IE-D-dimer 平面における回帰直線より上位(D-dimer の割に % IE が高値)

そこで表7で示すように D-ダイマー値150以上を陽性基準としてだけでも感度, 特異度はそれぞれ73%, 68%であるが, % IE と D-ダイマーの平面上両者の回帰直線の上を陽性, 下を陰性としたときの感度, 特異度はそれぞれ60%, 91%となり, その予測精度は78%とさらに上昇した。

VI. 心房細動患者の血栓塞栓予防

1992年6～11月の間に心電図を記録し, 半年以上フォローできた1,798人中, 心房細動を

呈した126例のうち発作性の13例を除外した113例を対象に過去の薬剤と塞栓症との関係を検討した結果, 年間発症率(平均3.7年間)は無投薬群の6.4%に比し, 抗血小板薬投与群では4.9%とあまり差がなく, ワーファリン投与群では2.5%と有意に少なかった(図4)。さらに, 抗血小板薬とワーファリン併用にいたっては塞栓例はなく, 十分な予防効果があるものと思われた。

VII. おわりに

果たしていかなる症例に塞栓予防薬を投与すべきかであるが, 従来からいわれている¹³⁾ようなハイリスク群(リウマチ性心臓弁膜疾患, 高血圧, 塞栓症既往, 新規発症心房細動, 高齢, 巨大左房, 活動性左房血栓, 心不全など)に当然投与を考慮すべきであろう。しかし, 塞栓発症率は孤立性心房細動でも高くハイリスク群以外でも, さらに心エコー法, RI法, 止血線溶系の諸指標などと駆使して, 左房血栓の検出に努めるべきであろう。そして, 血栓予防薬としては抗血小板より抗凝固薬がfirst choiceである。しかし抗血小板剤を併用

図4 年間血栓塞栓発症率

Control：無投薬群, Warfarin：ワーファリン投与群, Ticlopidin：チクロピジン投与群

することにより、その予防効果が増強され、またワーファリンの使用量投与が可能となり、出血などの副作用が減少することから、推奨されるべき治療法と考えられる。また発作性心房細動でもほぼ同率に塞栓症を引き起こしていることを考え併せれば、疾患にかぎらず心房細動が慢性期に移行する以前より発作性心房細動を診断し^{14),15)}、塞栓を前述の各指標で予測し投薬を検討することが望ましいと思われた。

〔文 献〕

- 1) Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP : The surgical treatment of atrial fibrillation I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Surg* 101 : 402, 1991
- 2) Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J, Anderson ED, Anderson B : Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 175, 1989
- 3) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 84 : 527, 1991
- 4) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators : The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 323 : 1505, 1990
- 5) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C : Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 18 : 349, 1991
- 6) Ezekowitz MD, Bridgers S, James K, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Ricketts FR, Shabetai R : Deykin D 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* 327 : 1406, 1992
- 7) Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher C : Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 40 : 509, 1977
- 8) Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomes CR : Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 17 : 66, 1991
- 9) Yamada M, Hoki N, Ishikawa K, Yoshima H, Hata S, Ohkubo N, Matsuwaka R, Furubayashi K, Fukushima M, Ohnishi K, Kobayashi Y : Detection of left atrial thrombi in man using indium-111 labelled autologous platelets. *Br Heart J* 51 : 298, 1984
- 10) Yamada M, Ohnishi K, Fukunami M, Hiranaoka T, Ohmori M, Sakaki S, Nishimura M, Sakamoto T, Hashimura K, Ikeda T, Umemoto K, Kumagai K, Sakai A, Yamada T, Hoki N : Assessment of warfarin therapy under full dose using indium-111 platelet scintigraphy in patients with intracardiac thrombi. *Jpn Circ J* 52 : 1357, 1988
- 11) Umemoto K, Fukunami M, Ohmori M, Kumagai K, Sakai A, Yamada T, Kondoh N, Minamino T, Tsujimura E, Hoki N : Dynamic process between the clotting and the lytic activities on intracardiac thrombi—Its relationship with systemic embolization—. *Jpn Circ J* 56 : 793, 1992
- 12) Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N : Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 16 : 377, 1990
- 13) Wipf JE, Lipsky BA : Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. *Arch Intern Med* 150 : 1598, 1990
- 14) Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Kumagai K, Umemoto K, Sakai A, Kondoh N, Minamino T, Hoki N : Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 83 : 162, 1992
- 15) Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Kumagai K, Sakai A, Kondoh N, Minamino T, Hoki N : Characteristics of frequency content of atrial signal-averaged electrocardiograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 19 : 559, 1992