

特集：循環器病診療における最新の診かた、考え方

心房細動と塞栓症 —何時、どのような治療を始めるか？—

山田博胤, 楠瀬賢也, 西尾進, 添木武, 佐田政隆

徳島大学病院循環器内科/超音波センター

(平成22年6月11日受付)

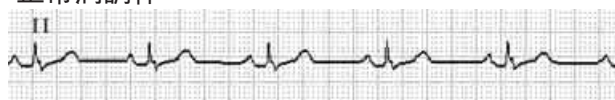
(平成22年6月28日受理)

心房細動は脈拍が不規則になる絶対性不整脈であり、わが国においても罹患率が高く、加齢に伴って増加する。背景に基礎心疾患を持つ場合と、そうでない孤立性心房細動がある。また、その起こり方や経過から発作性、持続性、慢性心房細動に大別される。いずれの種類心房細動でも心原性脳塞栓症のリスクとなることが臨床的には重要で、その予防が必要である。心原性脳塞栓症の診断や予知には経食道心エコー法による左房、左心耳の観察が有用である。また、脳梗塞のリスクの層別化にCHADS₂スコアが用いられており、そのスコアが1点以上の場合にはワーファリンによる抗凝固療法が勧められる。抗凝固療法以外の心房細動の治療には、洞調律維持と心拍数調節があるが、どちらの治療戦略が優れているかは未だ議論のあるところである。近年、レニン-アンギオテンシン系抑制薬による心房細動発症の抑制が期待されている。

■心房細動とは

正常な心臓は、洞結節から生じた電気信号が心房、心室に順次伝達しそれぞれの心筋を律動的に収縮させている。一方、心房細動になると、固有の心房筋から1分間に約350~600回の頻度で不規則な電気信号が発生し、心房の各部分が無秩序に収縮し、心房のまとまった収縮と弛緩が消失する(図1)。この不整脈は、心房内の種々の部位で電氣的な旋回(リエントリー)が生じることが原因であると考えられており、心房性期外収縮や肺静脈などから発生する異常な自動能がその引き金となるとさ

正常洞調律



心房細動



図1 正常洞調律と心房細動時の心電図

正常洞調律ではQRS波が規則正しく等間隔で出現しているのに対して、心房細動ではQRS波ばらばらである。このような脈を絶対性不整脈という。

れる。

心房細動は高齢者の不整脈と言われる。本邦での統計によると、60歳台の男性では約2%、70歳台では3%、80歳台では4%、70歳台の女性では1%、80歳台では2%に心房細動を認める¹⁾。つまり、加齢に伴って心房細動の有病率が増加する。Inoueら¹⁾の報告では、慢性心房細動患者は2005年の日本に約71万人存在しており、これは人口の0.56%にあたる。急速な高齢化が進むわが国では、心房細動の有病者が著明に増加していくことが予想され、2050年には100万人に達し、有病率が人口の1%を超えると予想されている(図2)。

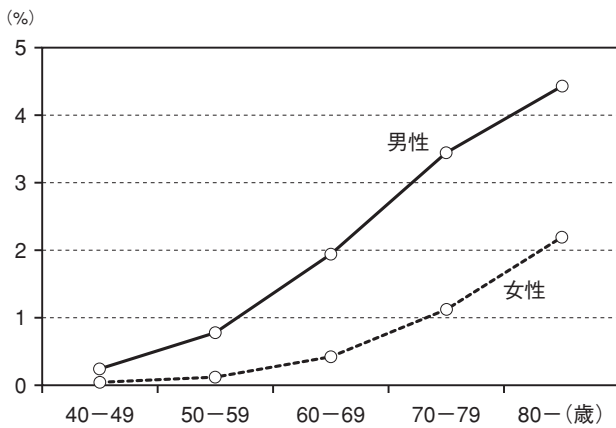


図2 わが国における各年代別の心房細動罹患率 (文献¹⁾のデータからグラフを作成)

男性は女性と比べて各年代とも心房細動の罹患率が高い。また、男女とも、加齢に伴って心房細動の罹患率が増大する。

■心房細動の種類

心房細動は発症後7日以内に自然に停止する「発作性心房細動」、7日以上自然停止せず治療により洞調律に復帰する「持続性心房細動」、治療によっても洞調律に復帰しない、あるいは、治療が試みられず慢性的になった「慢性(永続性)心房細動」に分類される。

このうち、持続性あるいは慢性心房細動は心電図記録により診断されるが、発作性心房細動は発作時以外においては一見正常であり、健康診断などでは簡単に診断されないことも多い。この発作性心房細動を含めると、本邦ではすでに200万人以上の心房細動有病者が存在するといわれている。

■心房細動の原因

心房細動は、背景に僧帽弁疾患などの心臓弁膜症、高血圧性心疾患、心筋梗塞などの虚血性心疾患、拡張型心筋症や肥大型心筋症などの心筋疾患があり、心房に負荷がかかっている場合のほか、甲状腺疾患や呼吸器疾患などに合併することがある。一方、特に基礎疾患のない場合もあり、明らかな原疾患が確認できない心房細動を「孤立性心房細動」という。いずれにおいても、飲酒、喫煙、過労、過剰のカフェイン、睡眠不足、ストレスなどが発作の誘因となることが知られている。

心房細動は、基礎疾患を持つ心房細動および孤立性心房細動のいずれにおいても、一過性心房細動として発症し、次第に発作性に心房細動を繰り返すようになり、持続性さらには慢性心房細動へ移行することが多い。

■心房細動の臨床的意義

心房細動になっても全く症状を訴えず、それまでの日常生活とあまり変わらない生活をしている例もみられる。しかしながら、心房細動は決して良性疾患とはいえず、心房細動を伴う例では、伴わない例と比べて予後が不良であるとの報告が多い(図3)。これは、心房細動が、心不全および脳塞栓症と密接に関連しており、それらはQOLを低下させ、場合によっては致死的となるためである(図4)。

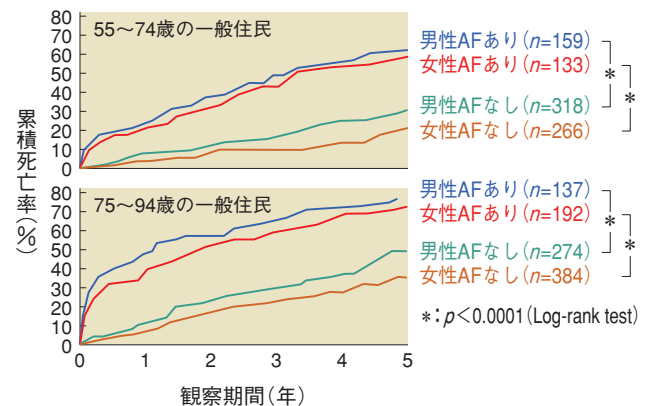


図3 一般地域住民の性・年齢別および心房細動 (AF) の有無別死亡率 (文献¹²⁾から改変引用)

一般地域住民を対象とした疫学調査では、AFを持つ住民はAFのない住民と比べ、各年代、男女とも明らかに死亡率が高い。しかし、グラフをよく見るとAF発症後数ヶ月の死亡率は高いけれども、その後の差はそれほど開かない。

1) 心不全

洞調律における左室の血液充満は、収縮した左室心筋がエネルギーを利用して能動的に拡張することによって生じる拡張早期の血液流入と、左房が収縮することによって心房内の血液を左室に駆出することによる拡張後期の血液流入により賄われている。心房細動では、有効な心房収縮が消失するため後者のメカニズムによる血液流入が消失する。また、心房には、心室収縮期に肺静脈からの血液を一時的に蓄えた上で、次の心室充満に役立つ

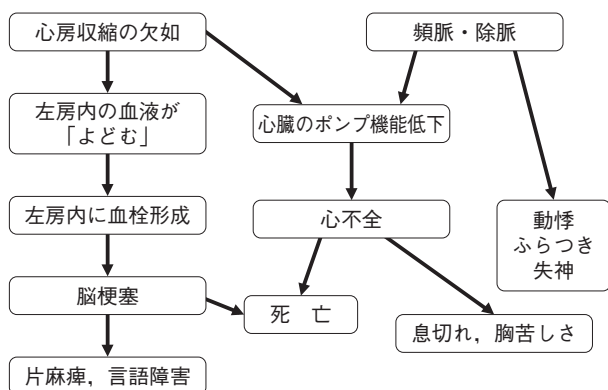


図4 心房細動の臨床的意義
本文参照

てるというリザーバー機能があるが、心房細動ではこの機能も低下する。さらに頻脈性心房細動になると、左室の拡張時間が短縮するため、血液充満がより不十分となる。このような理由により、左室から大動脈へ駆出する血液量が低下し、心不全の原因となる。また、頻脈が持続すると、心筋の収縮性が低下し（頻脈誘発性心筋症）、拡張不全のみならず収縮不全もきたすようになり、心不全発症のリスクが高まる。心不全を発症した心房細動患者の予後は、そうでない患者と比べて有意に不良であることが報告されている（図5）。

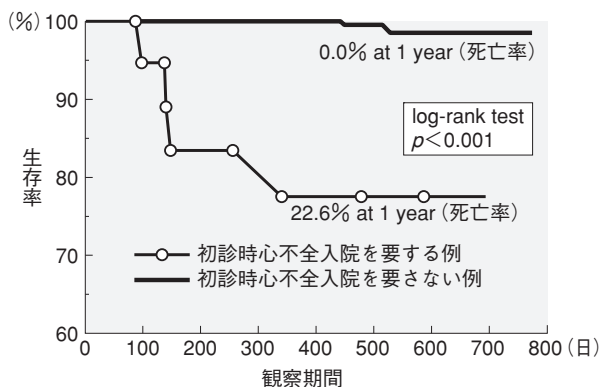


図5 初診時心不全入院を要する例と不要な例の生命予後
(文献¹³⁾より改変引用)
心不全を発症しなかった心房細動患者の予後は比較的良好である。このデータには脳梗塞を生じた患者は含まれていない。

2) 脳塞栓症

左房には犬の耳の形に似た左心耳と呼ばれる盲端腔が付属している。正常洞調律では左心耳にも能動的収縮と

弛緩があり、左心耳内に速い血流がみられる。心房細動になると心房および左心耳の能動的な収縮と弛緩が消失し、かつ左房内圧も上昇することから、左房、特に左心耳内の血流速度が低下する。このため血液がうっ滞し、血栓が生じやすくなる。特に左心耳は血液がよどみやすく、心腔内血栓の好発部位である。この心臓内で生じた血栓は、脳塞栓症の原因として重要である。

心原性脳塞栓は、脳血管の動脈硬化が原因で生じるラクナ梗塞と比べて、脳梗塞の範囲が大きく、多発性や再発性も多く、重症化することが多い（図6）。心原性脳梗塞の生命予後は、1960年代に1年生存率が40%と予後不良の疾患であった。その後、医療環境の向上や技術の進歩により、1970年代には1年生存率が50%に改善したが、その後の改善はみられていないのが現状である²⁾。

近年、組織プラスミノゲン・アクチベーター(t-PA)による脳梗塞の急性期治療が認可され、生存率の改善に寄与することが期待されている。しかしながら、本薬剤は投与の適用基準が厳格に定められており、自ずと治療対象者が限られてしまう。

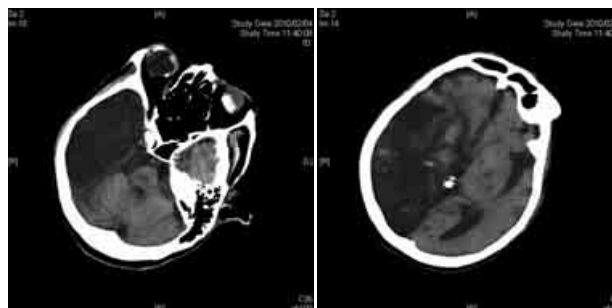


図6 心房細動から脳梗塞を起こした66歳男性の頭部CT画像
心房内では大きな血栓が形成され、脳動脈の中核側を塞栓しやすいため、広範な脳梗塞が生じる。本例においても右側頭葉～後頭葉にかけての広範な梗塞巣を認める。

■心房細動における経食道心エコー検査の有用性

経食道心エコー法を用いると、左房内の詳細な情報を得ることができる。心房細動例において、左房、左心耳内に低速度で流動するエコーが観察されることがあり、モヤモヤエコーと呼ばれている（図7）。これは、血液のうっ滞による赤血球の凝集（連鎖形成）が観察される

ものであり、フィブリノーゲンやヘマトクリット値も関与しているとされている。したがって、高密度のモヤモヤエコーは、血栓の易形成性を示唆する所見として重要であり、塞栓症の発症とも密接な関連がある。中等度以上のモヤモヤエコーを認める症例においては、左房、左心耳に血栓を認めなくても、モヤモヤエコーの存在やその程度が抗凝固療法の適応を考慮する判断材料となる。

心腔内血栓が最も生じやすい部位は左心耳である。この左心耳血栓の検出において、経食道心エコー法が最も威力を発揮する。本法を用いれば、その存在の有無だけでなく、血栓の大きさ、形状、性状などの評価が可能である（図8）。近年開発されたリアルタイム3次元経食

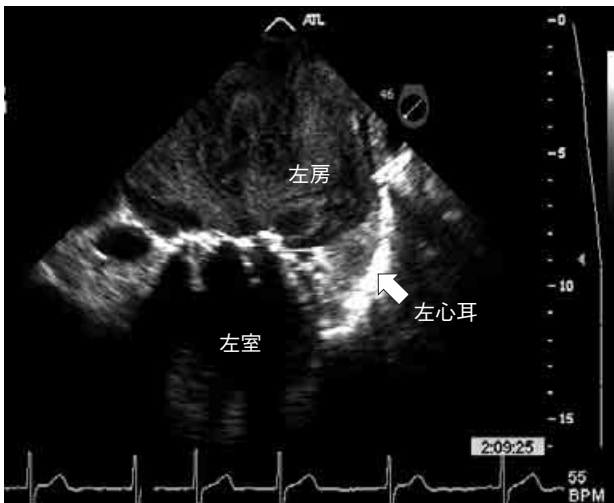


図7 僧帽弁置換術後例の経食道心エコー図

左房内に低速度で流動する高密度のモヤモヤエコーが観察される。左心耳の先端部は血流がうっ滞して泥状血 (sludge) を形成しており、血栓が生じやすい状況である。

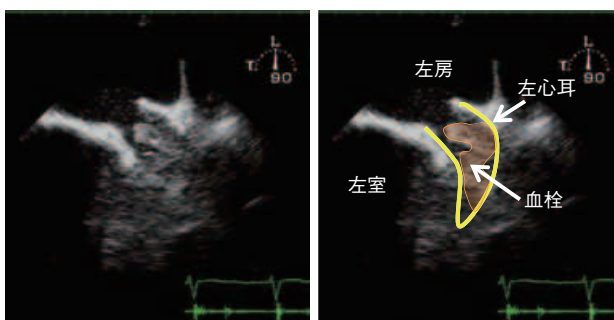


図8 左心耳血栓の経食道心エコー図

72歳、慢性心房細動例。左心耳の前壁に付着する血栓が観察される。

道心エコー法を用いれば、左心耳入口部から左房主腔に突出する左心耳血栓が鮮明に描出できることがある（図9）。

経食道心エコー検査では、左心耳内の血流速度も記録することが可能である。洞調律では、心房収縮期に左心耳から左房主腔への血流とそれに引き続く左房主腔から左心耳へ向かう血流が記録されるが、心房細動では不規則な鋸歯状となる（図10）。左心耳血流速度は、発作性心房細動よりも慢性心房細動例で低下していることが多く、孤立性心房細動よりも基礎心疾患を有する心房細動例で低下することが多い。左心耳血流速度が低下した例では、脳塞栓症を起こしやすいことが報告されている^{3,4)}。SPAF III試験においては、左心耳血流速度が20cm/sec以下の例では、それ以上の例と比べて、左心耳血栓およびモヤモヤエコーの頻度が大で、脳塞栓症のリスクが2.6倍であった⁵⁾。

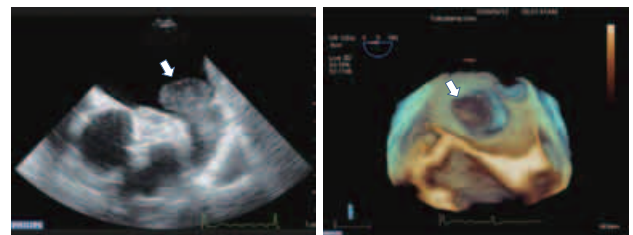


図9 断層および3次元経食道心エコー法による左心耳血栓の観察
左心耳から左房主腔に突出する大きな血栓（矢印）を認める。

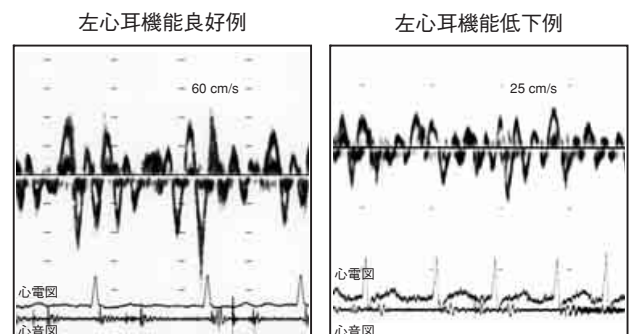


図10 心房細動時の左心耳血流速度波形（経食道心エコー・ドプラ法による記録）

左例における左心耳血流速度は30~60cm/secであるのに比べて、右例の血流速度は25cm/sec以下と著しく低下しており、右例では左心耳内血栓が生じやすい状態であることが推察される。

■脳塞栓症を生じやすい心房細動

若年（60歳以下）の発作性かつ孤立性心房細動であれば、それほど脳塞栓症を心配する必要はない。しかし、高齢者も含めると、発作性心房細動の脳塞栓症の発症率は、慢性心房細動とあまり差がないという報告がある⁶⁾（図11）。前述のごとく、脳塞栓症は心房細動患者の生活の質（QOL）や予後を規定する重要な要因であるので、どんな種類の心房細動においても、脳梗塞の予防が重要である。

心原性脳塞栓の危険性を反映する簡便なスコアリングシステムとしてCHADS₂スコアがあり、臨床で広く利用されている。CHADS₂は、患者背景の因子の頭文字を取ったもので、

- C：congestive heart failure（心不全）
- H：hypertension（高血圧）
- A：advanced age >75（75歳以上）
- D：diabetes mellitus（糖尿病）
- S：history of Stroke（脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往）

C, H, A, Dはそれぞれ1点, Sは2点として、その合計を算出する。したがって、すべて有する患者は6点、まったく背景因子のない場合は0点となる。このスコアが増加するに伴って年間脳梗塞発症率も増加する⁷⁾（図12）。心房細動における脳塞栓症の予防には、ワーファリンによる抗凝固療法が有効である。本スコアが0点であれば脳梗塞の予防は不要であるのに対し、2点以

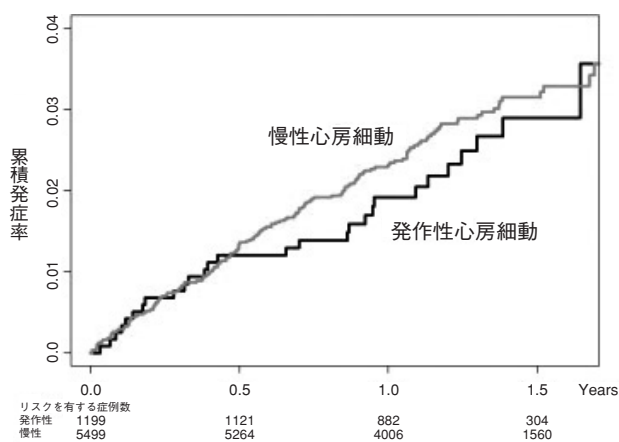


図11 発作性心房細動と慢性心房細動患者の脳梗塞発症率（文献⁶⁾より改変引用）
発作性心房細動と慢性心房細動の間に脳梗塞発症率の差が無い。

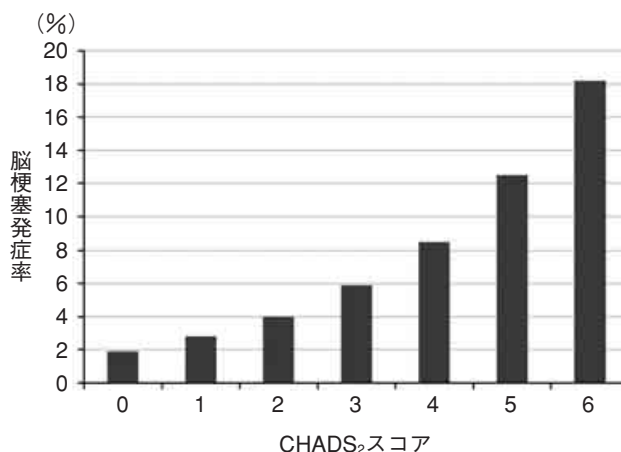


図12 CHADS₂スコア別の年間脳梗塞発症率（文献⁷⁾より改変引用）
CHADS₂スコアが増加すると、脳梗塞の年間発症率が増加する。

上であれば脳梗塞発症の危険性があり抗凝固療法を強く勧めるべきである。1点の場合には、患者の意思決定にゆだねることになるが、原則的にワーファリン治療を行った方が良いと思われる。日本循環器学会が提唱するガイドラインを図13に示す。

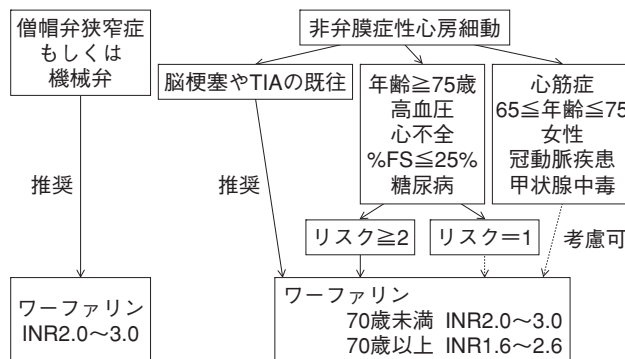


図13 心房細動における抗凝固療法の推奨（文献¹⁰⁾より引用）
TIA：一過性脳虚血発作, %FS：内径短縮率, INR：プロトロンビン時間国際標準比,

■その他の心房細動の治療法

抗凝固療法以外の心房細動の治療は、大きく分けて、1) 洞調律維持と、2) 心拍数調節がある。前者は、抗不整脈薬やカテーテルアブレーションを用いて、何とかして洞調律を維持しようという考え方で、後者は、心房細動であることを受容し、頻脈性心房細動の心拍数を

薬物により適切にコントロールしようという考え方である。心房細動の種類や病期、患者の年齢、症状などにより、いずれの治療方針を選択するかを決定する(図13-15)。

洞調律維持には、動悸などの症状の緩和と、長期間洞調律が維持される場合にはワーファリンが不要であるメリットがある。一方、心拍数調節では、抗不整脈薬の副作用の心配が少ない。しかしながら、洞調律維持、心拍数調節にいずれかの優位性を検証しようとしたいくつかの大規模試験において、患者の生命予後や脳梗塞の発症、心不全発症率は変わらないことが示されている⁸⁻¹⁰⁾。したがって、現時点ではどちらの治療法が優れているかというエビデンスはない。

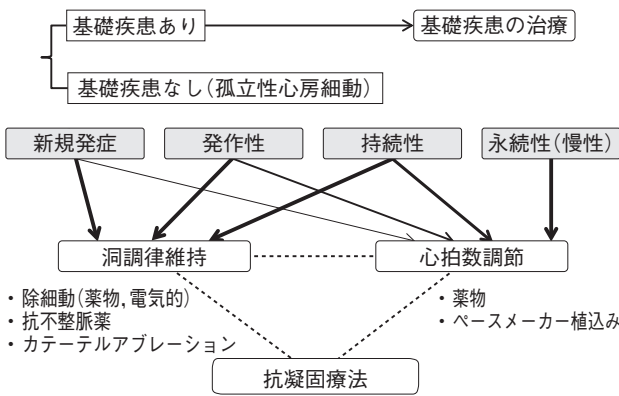


図14 心房細動の治療方針
本文参照

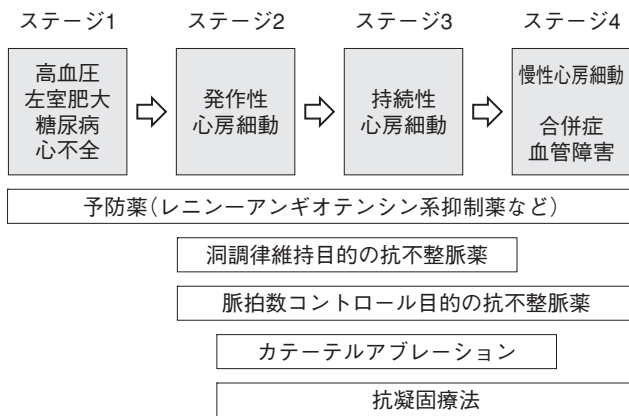


図15 心房細動のステージ別治療法
本文参照

近年、心房細動の原因として心房の線維化が注目されている。加齢、高血圧、糖尿病などに伴って心房の線維化が進行し、心房細動の発症リスクとなることが報告されている。この線維化を予防あるいは抑制しようという目的で、レニン-アンギオテンシン系抑制薬が臨床的に用いられ始めている。これまでの高血圧患者、糖尿病患者の大規模臨床試験のサブグループ解析から、洞調律患者における心房細動の新規発症がレニン-アンギオテンシン系抑制薬により約30%減少することが明らかにされている¹¹⁾。

心房細動を発症してしまった場合には本稿で述べたような治療が行われているが、今後は心房細動の発症を予防し、心房細動罹患患者を減少させることが重要であり、レニン-アンギオテンシン系抑制薬はその目的に対して大きな役割を担う可能性がある。

文 献

- 1) Inoue, H., Fujiki, A., Origasa, H., Ogawa, S., *et al.*: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int. J. Cardiol.*, 137: 102-107, 2009
- 2) Kubo, M., Kiyohara, Y., Ninomiya, T., Tanizaki, Y., *et al.*: Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*, 66: 1539-1544, 2006
- 3) Mugge, A., Kuhn, H., Nikutta, P., Grote, J., *et al.*: Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 23: 599-607, 1994
- 4) Verhorst, P. M., Kamp, O., Visser, C. A., Verheugt, F. W.: Left atrial appendage flow velocity assessment using transesophageal echocardiography in nonrheumatic atrial fibrillation and systemic embolism. *Am. J. Cardiol.*, 71: 192-196, 1993
- 5) Cowburn, P., Cleland, J. G.: SPAF-III results. *Eur.*

- Heart. J., 17 : 1129, 1996
- 6) Hohnloser, S. H., Pajitnev, D., Pogue, J., Healey, J. S., *et al.* : Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anti-coagulation or combined antiplatelet therapy : an ACTIVE W Substudy. J. Am. Coll. Cardiol., 50 : 2156-2161, 2007
 - 7) van Walraven, C., Hart, R. G., Wells, G. A., Petersen P., *et al.* : A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. Arch. Intern. Med., 163 : 936-943, 2003
 - 8) Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., *et al.* : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 347 : 1825-1833, 2002
 - 9) Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A., Kingma, J. H., *et al.* : A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 347 : 1834-1840, 2002
 - 10) Fukuda, T., Yamashita, T., Sagara, K., Kato, T., *et al.* : Development of congestive heart failure in Japanese patients with atrial fibrillation. Circ. J., 71 : 308-312, 2007
 - 11) Healey, J. S., Baranchuk, A., Crystal, E., Morillo, C. A., *et al.* : Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 45 : 1832-1839, 2005
 - 12) Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz H., *et al.* : Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. Circulation, 98 : 946-952, 1998
 - 13) 山下武志, 鈴木信也, 相澤忠範 : 心房細動の集学的治療戦略 心房細動治療における rhythm, rate control 治療の意義 前向きコホート研究 Shinken Database 2004より. 循環器専門医, 15 : 199-206, 2007
 - 14) 小川 聡, 相澤義房, 新 博次, 井上 博 他 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). Circulation Journal, 72 : 1581-1658, 2008

Atrial fibrillation and thromboembolic stroke
- when and how can it be treated -

Hirotsugu Yamada, Kusunose Kenya, Susumu Nishio, Takeshi Soeki , and Masataka Sata

Department of Cardiovascular Medicine, and Ultrasound Examination Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia and the prevalence of this arrhythmia is increasing as aging. Secondary AF is defined as AF with organic heart disease and lone AF as AF without it. The AF is divided into paroxysmal, persistent and chronic by its onset and persistence. It is clinically important that any type AF causes thromboembolic stroke. The preventive Qumadin therapy should be applied to patients with AF. Transesophageal echocardiography has been utilized for the diagnosis of left atrial thrombus and for the prediction of stroke. CHADS₂ score is a clinical prediction rule for estimating the risk of stroke in patients with non-rheumatic AF. Patients with CHADS₂ score ≥ 1 should be treated with Qumadin. Rhythm control and rate control are two different strategies for the treatment of AF. There is no evidence that indicate better choice between rhythm control and rate control. Recently, inhibitors of the renin-angiotensin system have a potential to prevent new onset of AF in patients who has risk factors.

Key words : atrial fibrillation, thrombosis, stroke, transesophageal echocardiography, qumadin