



選択し、AF、AFLの心拍数コントロールが必要な場合は、ジゴキシンやβ遮断薬を使用する。AF、AFL症例において最大の合併症は血栓塞栓症であるので、抗凝固療法が必要となる。この場合使用するのは、ヘパリンが第一選択と考えられており、妊娠希望患者では、妊娠以前よりヘパリン療法導入が推奨されている。PVCは基礎心疾患が認められない特発性のものでは症状がなければ放置が可能であるが、PVCによる動悸症状が強い例や、数が多く心機能低下が生じていると考えられる症例(通常は、全心拍数に対して15~20%以上のPVC例で心機能低下が生じる例があるとされる)<sup>51</sup>では薬物・非薬物治療を考慮すべき症例も存在することを念頭に置く。

カテーテルアブレーションによる根治術はPSVT、PVC、AFLに対して極めて有効な治療である。これらの不整脈は基礎心疾患を認めない限り致死的なものではなく、一般には妊娠継続は可能であるが、妊娠時のストレス増加によって出現しやすくなると考えられるため、妊娠前に判明している場合は積極的に施行すべきと考えられる。妊娠が判明したあとにこれらの不整脈が発見された場合でも、日本循環器学会ガイドラインでは、「薬剤の安全性が確立できていないときは、カテーテルアブレーションも考慮する」とされている<sup>21</sup>。ESCガイドラインにおいては、「必要時には胎児被曝を考慮し、できれば妊娠中期以降が望ましい<sup>6)</sup>とされており、やはり禁止項目にはなっていないため、薬剤抵抗性もしくは使用できない場合は考慮すべきと考えられる。近年では三次元マッピングシステムの使用によりX線照射時間を極めて短縮、もしくはゼロにする報告もなされており、この分野の進展に期待したい。

### ● 基礎心疾患を認める場合

虚血性心疾患や心筋症などがあるが、妊娠中の合併症として急性心筋梗塞が起こることはたいへん稀であり、頻度は1/10,000と報告されている。ただし、妊娠中に心筋梗塞が合併した場合の死亡率は約

30%<sup>7)</sup>とされ高率であり、頻拍性心室性不整脈(VF)発生の大きなリスクとなるので、川崎病の既往や家族性脂質異常症の有無など、虚血性心疾患発症リスク因子の病歴聴取は重要である。すでに基礎心疾患を有する症例での妊娠については、母体の心機能が重要であり、左室駆出率が40%以上であれば母体・胎児への危険性は少ないとされているが、35%以下であれば心室性不整脈の発生の点からも、非妊娠の場合と同様に植込み型除細動器(ICD)をあらかじめ装着することが検討されるべきである。ICDやペースメーカー装着例でも比較的安全に出産できることが報告されている<sup>8)</sup>。

### ● 先天性QT延長症候群

QT延長症候群は、遺伝的背景をもつ先天性QT延長症候群(Congenital Long QT syndrome; CLQT)と、薬剤、低カリウム、徐脈などによって引き起こされる後天性QT延長症候群(Acquired LQT; ALQT)に分かれる。ALQTは原因となる誘因が除去できればQTは短縮するため、臨床的にはあまり問題とならないが、CLQTは原因となる遺伝子型により、TdP発生のしやすさやβ遮断薬の効果に違いがあるので、注意が必要である。CLQTは原因遺伝子の違いによりさらに細かく分類され(少なくとも現在まで13個の遺伝子型が報告されている)ているが、CLQTの90%がLQT1~3の3つ(LQT1が40%、LQT2が40%、LQT3が10%)とされており、臨床的にはこの3型が重要である。また児にも1/2の確率で遺伝するため、母体だけでなく児への配慮も重要である。いずれもQT延長の重症度がTdP発生に密接に関連していることが報告されているが、この中で妊娠に関連して最も重要なのは、CLQTの中のLQT2(HERG遺伝子異常によるもので、IKrと呼ばれる外向きカリウム電流が減少することによって引き起こされる)であり、情動ストレス(恐怖や驚愕)や睡眠中の突然の音刺激(目覚まし時計や電話の呼び出し音)による覚醒時のTdP発生が多いことが報告されている。さらに、この

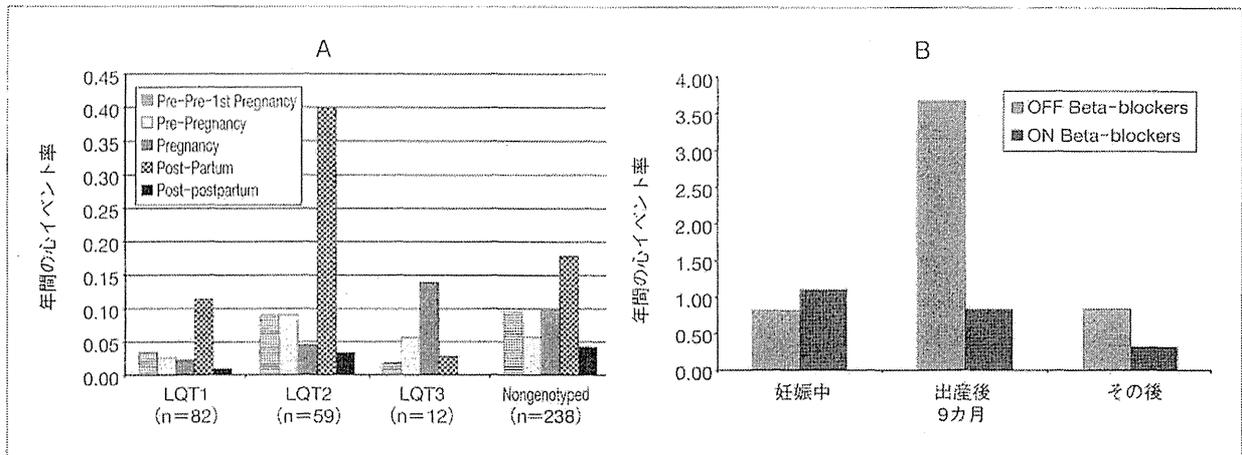


図1 QT延長症候群(LQT)と妊娠時のイベント発生

A：先天性QT延長症候群の遺伝子型と、妊娠時の発作頻度の関連。LQT2ではpost-partum期間(出産後9カ月間)に、多くの心イベントが発生していることがわかる。

B：LQT2におけるβ遮断薬の有効性。出産後9カ月間は特にβ遮断薬を続けるべきであることがわかる。

(文献9より引用改変)

LQT2患者では出産後9カ月までリスクの増加が継続することが報告<sup>9)</sup>されており、産後も注意を要することに配慮する必要がある(図1A)。治療はβ遮断薬が有効であり、心事故予防の点から継続内服が望まれる(図1B)。ICD適応に関しては、ガイドラインを参照して頂きたい。

## ● その他

胎児不整脈の特異的な例として、SLEやシェーグレン症候群罹患妊婦では、自己抗体(抗SS-A)による先天性房室ブロックの報告がある。頻度は約2%とされているが、いったん完全房室ブロックが発症した場合、胎児の死亡率は10~30%に上るとされるため注意が必要である。したがって1度房室ブロック段階でのステロイド投与が行われることが勧められている<sup>10,11)</sup>。

## ● 内科的治療

### 1. 抗不整脈薬

妊娠時の抗不整脈薬についてまとめたものを表に示す<sup>2)</sup>。これらの薬剤は胎盤通過性を示すため、母体だけでなく胎児の観察も重要である。一般的によ

く使用されるクラスIの薬剤は心筋細胞膜のNa<sup>+</sup>電流を抑制する薬剤である。このクラスIは、さらに心筋細胞活動電位を延長するIa群、短縮させるIb群、不変であるIc群の3群に細分される。Ia群(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなど)の場合、QT時間延長作用があり、心室細動を起こしうるリスクを持つ。したがって、同薬剤の使用時にはQT時間・QRS時間に注意を要する。

クラスIIは、β受容体遮断作用があり、心臓の自動能亢進に関与する交感神経抑制に作用する薬剤であり、交感神経が不整脈発生や増悪に関与すると考えられる不整脈に有効である。副作用として、新生児呼吸促進症候群の発症、低血糖の発症などに関連があることが報告されている<sup>12)</sup>。また、アテノロール、プロプラノロールでは子宮内胎児発育遅延や胎盤の重量低下の報告があるので、使用に際しては、胎児発育にも注意する。

クラスIIIのうち、アミオダロンは催奇形性、胎児の甲状腺機能異常をきたすことが知られている。また、母乳中にも高濃度に含まれ、授乳を通して新生児の甲状腺機能異常をきたした報告もあり、妊娠・授乳期にはできるだけ避けたほうがよい薬剤であ

表 妊娠時の抗不整脈薬<sup>2)</sup>

注意事項

1. 妊婦への使用に関しては、適応・禁忌を確認すること
2. 適応外または禁忌との記載がある場合、メリットとデメリットを十分に説明してインフォームド・コンセントを得ること

薬 剤	クラス	FDA クラス	適 応	副 作 用	催奇形性	授乳中の服用
キニジン	IA	C	種々の不整脈	血小板減少	なし	可能
プロカインアミド	IA	C	種々の不整脈	ループス様症候群	なし	可能
ジソピラミド	IA	C	種々の不整脈	子宮収縮	なし	可能
リドカイン	IB	B	VT	徐脈 中枢神経系副作用	なし	可能
メキシレチン	IB	C	VT	徐脈 中枢神経系副作用 低出生体重児	なし	可能
フェニトイン	IB	D	ジギ中毒	胎児ヒダントイン症候群	有り	可能
フレカイナイド	IC	C	VT, SVT	正常な心臓ではなし	なし	可能
プロパフェノン	IC	C	VT, SVT	正常な心臓ではなし	なし	不明
プロプラノロール	II	C	SVT, VT, AF	発育遅延 徐脈 低血糖	なし	可能
アテノロール	II	C	SVT, VT, AF	低出生体重児	なし	注意を要す
アミオダロン	III	D	VT	甲状腺機能低下 低出生体重児	奇形 有り	避けるべき
ソタロール	II, III	B	VT, SVT	徐脈	なし	可能
ベラパミル	IV	C	SVT, VT, AF	低血圧 徐脈	なし	可能
アデノシン	NA	C	SVT	なし	なし	不明
ジゴキシン	NA	C	SVT, AF	低出生体重児	なし	可能

クラスは不整脈薬の Vaughan Williams 分類による

FDA クラス：薬剤胎児危険度分類(米食品医薬品局)；A→D の順で使用が可能

VT：心室頻拍，SVT：上室性頻拍，AF：心房細動，NA：クラス外

る。ソタロールはβ遮断薬に準じる。

クラスIVは、カルシウムチャンネル拮抗薬であり、特にPSVTには有効である。ベラパミル(ワソラン<sup>®</sup>)、ジルチアゼム(ヘルベッサ<sup>®</sup>)の使用については、否定的な意見は少なく、比較的安全な薬剤と考えられている。

### 2. ジギタリス製剤

ジギタリス製剤は胎盤通過性をもつ薬剤であり、ジギタリス製剤の母体血中濃度は胎児血中濃度と一致することが特徴である。使用にあたって必要なのは、母体血中モニターを頻繁に行うことである。使用上の注意を遵守すれば、母体・胎児に安全に使用することができる

### 3. 抗凝固療法

妊娠は凝固系に影響を与え、妊娠中は血栓症が増

加する。人工弁置換患者は当然であるが、心原性脳塞栓症の危険性が高い心房細動例でも、抗凝固療法が必要な場合がある。古くからワルファリン、ヘパリンの妊婦における有用性は報告されているので、症例に応じて選択されるべきである。新規抗凝固薬については、ダビガトラン、アピキサバンは、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされ、リバーロキサバンは禁忌とされている。

### 4. 電氣的除細動(electrical cardioversion)

電氣的除細動とは、高圧の直流パルス体外から心臓に向かって放電させ心臓全体を同時に脱分極化させて、頻拍性不整脈を除去する方法である。この方法は、不整脈が母体の低血圧、心不全の原因となる場合に適応とされ、適正な手技のもとに行われ

ば，母体・胎児に対する大きな悪影響は認められていない<sup>15)</sup>。

### ● 終わりに

特異的な疾患(QT延長やある種の膠原病)をもつ患者では注意が必要であるが，多くの不整脈患者では心機能が正常であれば，妊娠・出産のリスクは低いという事実をきちんと伝えることが最も重要で，不用意な不安を煽ることは慎みたい。

### 文 献

- 1) Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, et al : Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 1061-1064
- 2) 丹羽公一郎ほか : 心疾患患者の妊娠・出産の適応，管理に関するガイドライン(2010年改訂版)，2010
- 3) Page RL : Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995 ; 130 : 871-876
- 4) Brown CE, Wendel GD : Cardiac arrhythmias during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1989 ; 32 : 89-102
- 5) Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al : Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 1259-1265
- 6) Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al : ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : The task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 3147-3197
- 7) Hankins GD, Wendel GD, Jr., Leveno KJ, Stoneham J : Myocardial infarction during pregnancy : A review. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 139-146
- 8) Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al : I. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001 ; 104 : 515-521
- 9) Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al : Long qt syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1092-1098
- 10) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al : Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the pr interval and dexamethasone evaluation (pride) study. *Am J Cardiol* 2009 ; 103 : 1102-1106
- 11) Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al : Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-ssa/ro-ssb/la antibodies : A prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009 ; 119 : 1867-1872
- 12) Hurst AK, Shotan A, Hoffman K, et al : Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of atenolol during and after pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998 ; 18 : 840-846
- 13) Miller LJ : Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994 ; 45 : 444-450

特集◎ガイドラインから見た不整脈治療の適応と実践法

# 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン：薬物治療の役割

和田 暢・草野研吾  
国立循環器病研究センター心臓血管内科

Key words : 心臓突然死, 心室頻拍, 心室細動

## はじめに

心臓突然死は、「急性の症状が発症した後、1時間以内に突然意識喪失をきたす心臓に起因する内因死」と定義される<sup>1)</sup>。Bayes de Lunaらは、ホルター心電図施行中に突然死した157例を分析し、83%が心室頻拍(VT)または心室細動(VF)が原因であった<sup>2)</sup>ことを報告しており、心臓突然死の原因の大半は、頻脈性心室性不整脈である。このVT/VFによる心臓突然死予防の基本となるのは植込み型除細動器(ICD)である。しかしながら、ICDは不整脈そのものを予防するものではない。したがって作動による心理社会的影響や、作動自体による生命予後悪化の可能性<sup>3)</sup>を考慮すると、VT/VFの発生を未然に予防してICD作動をできるだけ回避することが重要であり、薬物治療の役割は大きい。

## I 突然死予防のための薬物治療の考え方

突然死予防のための薬物治療は、抗不整脈薬

だけでは成り立たない。VT/VFの発生メカニズムは、リエントリーと考えられるため、リエントリーの発生要因であるトリガー、基質、修飾因子の3つに分類し、これらの要因に対する治療を施すことが抗不整脈効果を理解する上で重要である(図1)。トリガーに関してはNaチャンネル遮断薬を中心とした抗不整脈薬は、VT/VFのトリガーとなる心室期外収縮を直接的に抑制するが、プルキンエなどの刺激伝導系から発生するものに対してはβ遮断薬やCa拮抗薬も有効であろうということが示唆される。リエントリーの維持のためには心筋線維化や瘢痕形成による不整脈基質の存在(特に伝導遅延)が重要であるが、不全心筋やQT延長症候群で生じる不応期のばらつきも重要である。また不整脈基質の悪化を抑制するためには、β遮断薬、ACE阻害薬等の心不全治療薬も有用である。さらに修飾因子として神経体液性因子、電解質代謝、心筋虚血、自律神経機能なども影響しており、これらに対する治療も抗不整脈効果を考える上で重要である。

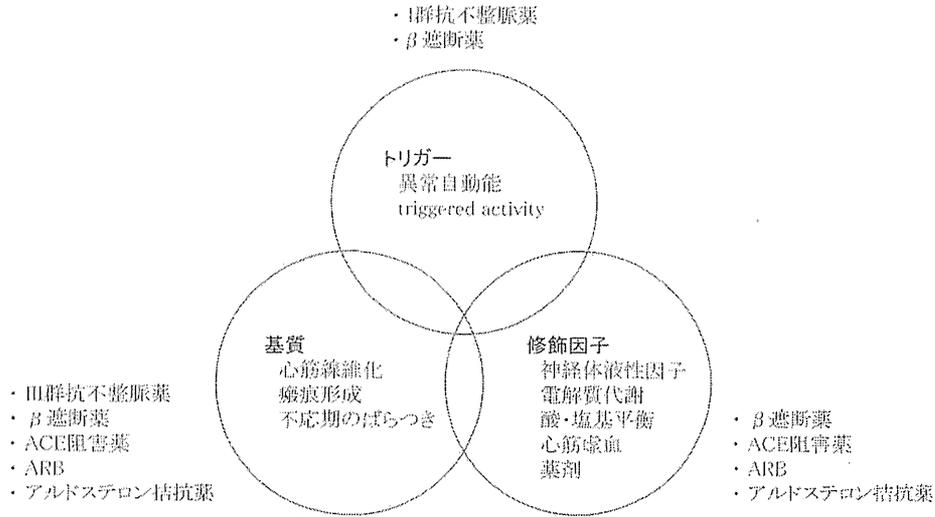


図1 VT/VFの発症要因はトリガー、基質、修飾因子の3つに分類できる。各要因に応じた治療法を選択する。

## II 抗不整脈薬

### 1. アミオダロン

器質的心疾患に伴うVT/VFの発生機序は主に、障害心筋における伝導遅延によって生じるリエントリーである。カリウムチャネル遮断作用を有するVaughan Williams分類Ⅲ群薬は、不応期を延長することにより、リエントリーの発生を抑制する。Ⅲ群薬の中でも、アミオダロンにはI, II, IV群作用も併せ持つ最も強力な抗不整脈薬として使用される。アミオダロンの問題点として、肺障害、甲状腺機能異常、肝障害等の心外性副作用があり、ときに致命的となる。

Picciniらによるメタアナリシス (n=8,522) では、アミオダロン投与による突然死の減少が認められた (OR 0.71, 95% CI 0.61~0.84, p<0.001) が、総死亡に関して有意差は認められなかった (OR 0.87, 95% CI 0.75~1.02, p=0.093)<sup>4)</sup>。また、左室駆出率 (LVEF) 35%以下、NYHA II~III度の心不全症例 (n=2,521) を対象に1次予防効果を目的に行われたプラセボ、アミオダロン、ICD植込みの各群を比較し

たSCD-HeFT試験では、平均観察期間45.5カ月で、ICD群において最も死亡が少なかった (HR 0.77, 97.5% CI 0.62~0.96, p=0.007)。一方、アミオダロン群とプラセボ群で有意差は認められなかった (HR 1.06, 97.5% CI 0.86~1.30, p=0.53)<sup>5)</sup>。

OPTIC試験では、ICD植込み後の412例でβ遮断薬、ソタロール、アミオダロンとβ遮断薬併用の3群におけるICD作動リスクについて検討された。アミオダロンとβ遮断薬を併用した群ではβ遮断薬群 (HR 0.27, 95% CI 0.14~0.52, p<0.001)、ソタロール群 (HR 0.43, 95% CI 0.22~0.85, p=0.02) よりもICD作動のリスクが低かった<sup>6)</sup>。

### 2. ソタロール

ソタロールにはアミオダロンのような心外性副作用が少ない。ソタロールは、カリウムチャネル遮断作用を有するd-ソタロールと、β遮断作用を有するl-ソタロールのラセミ混合物である。d-ソタロールにはQT延長によるtorsade de pointes発症、l-ソタロールにはβ遮断作用による心不全悪化のリスクがある。

SWORD試験では、d-ソタロールのカリウ

ムチャンネル遮断作用による突然死予防効果を検討する目的で、LVEF 40%以下の心筋梗塞症例 (n=3,121) が、d-ソタロール群とプラセボ群に割り付けられた。結果は、d-ソタロールの方がプラセボ群よりも死亡が多く (RR 1.65, 95% CI 1.15~2.36, p=0.006)、d-ソタロールの催不整脈作用が死亡増加の原因であったため、試験は中止された。なお、LVEF 30%以下の症例において、より死亡リスクが高かった<sup>7)</sup>。

Pacificoらは、d,l-ソタロール投与によるICD作動の予防効果について検討した。ソタロールは、ICD植込み症例 (n=302) において12カ月の観察期間で、心機能低下の有無に関わらずICD作動を抑制 (RR 0.52, 95% CI 0.37~0.74, p<0.001) し、作動回数も減少させた (1.43±3.53 vs. 3.89±10.65, p=0.008)<sup>8)</sup>。しかし、先述したOPTIC試験では、アミオダロンとβ遮断薬の併用の方が、ソタロールよりもICD作動抑制効果が強かった<sup>6)</sup>。

### 3. I群抗不整脈薬

ナトリウムチャンネル遮断が主な作用であるVaughan Williams分類I群薬は、心筋梗塞後や心不全症例の予後を悪化させることがCAST試験により証明されている。CAST試験では心筋梗塞後の心室性期外収縮に対するIc群薬の効果が検証されたが、実薬群の死亡がプラセボ群よりも有意に多かったため試験は中止された<sup>9)</sup>。現在では、心筋梗塞後や心不全症例に対して、突然死予防目的でI群薬は使用されない。

## III β遮断薬

β遮断薬は、心不全および心筋梗塞症例の予後改善、突然死予防のための基本的な薬剤である。β遮断薬は当初、心筋梗塞後の突然死予防効果を期待して使用された。Freemantleらによるメタアナリシス (n=24,974) では、β遮断薬投与により心筋梗塞後の総死亡の減少 (OR 0.77, 95% CI 0.69~0.85) が認められた<sup>10)</sup>。ただし、対象となった試験は、血行再建術や血栓溶解療法、ACE阻害薬が使用される以前の

試験も含んでおり、心不全例が除外されているものも多かった。そこで、CAPRICORN試験では、心筋梗塞に対して再灌流療法、ACE阻害薬の投与等の適切な治療が行われているLVEF 40%以下の1,959例を対象に、カルベジロール追加投与の効果が検討された。平均観察期間1.3年で、総死亡の減少 (HR 0.77, 95% CI 0.60~0.98, p=0.031) が認められた<sup>11)</sup>。突然死に関して有意差は認められなかったが、post-hoc解析ではカルベジロール群でVT/VFが有意に少なかったという結果が得られている (HR 0.24, 95% CI 0.11~0.49, p<0.0001)<sup>12)</sup>。

心不全例におけるβ遮断薬の突然死予防効果に関しては、LVEF 35%以下、NYHA III~IV度の2,647例を対象に、ピソプロロールの効果を検証するためCIBIS-II試験が行われた。平均観察期間1.3年で、ピソプロロール群で総死亡減少 (HR 0.66, 95% CI 0.54~0.81, p<0.0001)、突然死減少 (HR 0.56, 95% CI 0.39~0.80, p=0.0011) が認められたため試験は中止された<sup>13)</sup>。同様に、MERIT-HF試験では、LVEF 40%以下、NYHA II~IV度の心不全症例 (n=3,991) を対象に、メトプロロールの効果が検討された。平均観察期間1年で、メトプロロール群で総死亡減少 (RR 0.66, 95% CI 0.53~0.81, p=0.00009)、突然死減少 (RR 0.59, 95% CI 0.45~0.78, p=0.0002)、心不全死の減少 (RR 0.51, 95% CI 0.33~0.79, p=0.0023) が認められたため試験は中止された<sup>14)</sup>。

β遮断薬の予後改善効果がクラスエフェクトであるか否かについては、不明な点が多い。COMET試験では、カルベジロールのメトプロロールに対する優位性が示された<sup>15)</sup>。一方、薬剤の種類による差は証明できなかったというメタアナリシスも最近報告されている<sup>16)</sup>。

## IV アンジオテンシン変換酵素阻害薬

ACE阻害薬は心不全例、心筋梗塞例の予後を改善する。リモデリングなどの構造的異常の進行を抑制するだけでなく、交感神経活動の抑制、

副交感神経の賦活化、低カリウム血症の予防による抗不整脈効果も存在すると考えられている。

Domanski らによるメタアナリシス (n=15,104) では、心筋梗塞例への ACE 阻害薬投与による突然死の減少が認められた (OR 0.80, 95% CI 0.70~0.92)<sup>17)</sup>。また、HOPE 試験では、心不全合併のない心血管疾患、または糖尿病合併ハイリスク症例 (n=9,297) に対するラミプリル投与の有用性が検討され、総死亡の減少 (RR 0.84, 95% CI 0.75~0.95) と、心停止の減少 (RR 0.62, 95% CI 0.41~0.94) が認められた<sup>18)</sup>。

心不全例に対する ACE 阻害薬の突然死予防効果に関してはエビデンスが少ない。心不全例を対象にした試験のメタアナリシスでは、ACE 阻害薬群で総死亡は有意に少なかった (OR 0.77, 95% CI 0.67~0.88) が、突然死に関して有意差はなかった (OR 0.91, 95% CI 0.73~1.12)<sup>19)</sup>。

## V アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ロサルタンとカプトプリルの比較試験である ELITE 試験は、65 歳以上の NYHA II~IV 度、LVEF 40% 以下の 722 例を対象に行われた。ロサルタン群で総死亡 (RR 0.54, 0.31~0.95)、突然死 (RR 0.36, 95% CI 0.14~0.97) ともに少ないという結果が得られた<sup>20)</sup>が、後に行われたより大規模 (n=3,152) な ELITE II 試験では有意差は認められなかった (HR 1.30, 95% CI 1.00~1.69)<sup>21)</sup>。CHARM 試験 (n=7,599) の解析結果からは、プラセボ群と比較してカンデサルタン群で突然死のリスクが低かった (HR 0.85, 95% CI 0.73~0.99, p=0.036)<sup>22)</sup>。

## VI アルドステロン受容体拮抗薬

アルドステロン受容体拮抗薬は、心筋線維化の抑制、カリウム保持作用により抗不整脈的に働く。RALES 試験では NYHA III~IV 度、LVEF 35% 以下の 1,663 例を対象に、スピロノラクトンの予後改善効果が検討された。平均

観察期間 24 カ月の時点で、スピロノラクトン群で総死亡の減少 (RR 0.70, 95% CI 0.60~0.82, p<0.001) と、突然死の減少 (RR 0.71, 95% CI 0.54~0.95, p=0.02) が認められ試験は中止された<sup>23)</sup>。EPHESUS 試験では、心筋梗塞後の LVEF 40% 以下の 6,632 例を対象に、選択的アルドステロン受容体拮抗薬のエプレレノンの効果が検討された。エプレレノン群で総死亡 (RR 0.85, 95% CI 0.75~0.96, p=0.008) と、突然死 (RR 0.79, 95% CI 0.64~0.97, p=0.03) が有意に少なかった<sup>24)</sup>。

## VII 多価不飽和脂肪酸

ω-3 系多価不飽和脂肪酸に抗不整脈効果があることが動物実験で示され、観察研究において血中濃度が高い程、突然死のリスクが低いことが報告されている<sup>25)</sup>。しかしながら、薬剤による補充療法または食事療法の意義に関しては、最近のメタアナリシス (n=68,680) では総死亡 (RR 0.96, 95% CI 0.91~1.02)、突然死 (RR 0.87, 95% CI 0.75~1.01) ともに有意な効果は認められなかった<sup>26)</sup>。

## VIII スタチン

スタチンは抗不整脈効果を有する可能性があり、心筋梗塞後の LVEF 30% 以下の症例を対象に、ICD の有用性を検証した MADIT-II 試験のサブ解析 (n=654) では、スタチン群の方が非投与群よりも VT/VF 発症頻度が低かった (HR 0.72, 85% CI 0.52~0.99, p=0.046)<sup>27)</sup>。突然死と VT/VF 発症リスクの関係を見たメタアナリシス (n=113,568) では、スタチン投与群とプラセボ群の比較と、高用量スタチン群と低用量スタチン群が比較された。結果はスタチンによる突然死の減少 (OR 0.89, 95% CI 0.82~0.96, p=0.002) が認められたが、VT/VF (OR 1.06, 95% CI 0.91~1.24, p=0.48) と心停止 (OR 0.98, 95% CI 0.76~1.27, p=0.92) に関しては有意差がなかったため、スタチンに

表1 各薬剤が総死亡および突然死に与える影響

	薬 剤	対象疾患	n	総死亡リスク (95% CI)	突然死リスク (95% CI)
<b>抗不整脈薬</b>					
meta-analysis (2009) <sup>11</sup>	アミオダロン vs. プラセボ	心筋梗塞, 心不全	8,522	0.87 (0.75 ~ 1.02)	0.71 (0.61 ~ 0.84)
SCD-HeFT (2005) <sup>53</sup>	アミオダロン vs. プラセボ	心不全	2,521	1.06 (97.5% CI 0.86 ~ 1.30)	
SWORD (1996) <sup>71</sup>	ドントロール vs. プラセボ	心筋梗塞, 心不全	3,121	1.65 (1.15 ~ 2.36)	1.77 (1.15 ~ 2.74) [不整脈死]
CAST (1989) <sup>97</sup>	Ic 群薬 vs. プラセボ	心筋梗塞	1,727	2.5 (1.6 ~ 4.5)	3.6 (1.7 ~ 8.5) [不整脈死または心停止]
<b>β遮断薬</b>					
meta-analysis (1999) <sup>161</sup>	vs. プラセボ, 代替薬	心筋梗塞	24,974	0.77 (0.69 ~ 0.85)	
CAPRICORN (2001) <sup>111</sup>	カルベジロール vs. プラセボ	心筋梗塞, 心不全	1,959	0.77 (0.60 ~ 0.98)	0.74 (0.51 ~ 1.06)
CIBIS-II (1999) <sup>121</sup>	ビソプロロール vs. プラセボ	心不全	2,647	0.66 (0.54 ~ 0.81)	0.56 (0.39 ~ 0.80)
MERIT-HF (1999) <sup>131</sup>	メトプロロール vs. プラセボ	心不全	3,991	0.66 (0.53 ~ 0.81)	0.59 (0.45 ~ 0.78)
<b>ACE阻害薬</b>					
meta-analysis (1999) <sup>171</sup>	vs. プラセボ	心筋梗塞	15,104	0.83 (0.71 ~ 0.97)	0.80 (0.70 ~ 0.92)
HOPE (2000) <sup>181</sup>	ラミプリル vs. プラセボ	心血管疾患または糖尿病合併ハイリスク症例	9,297	0.84 (0.75 ~ 0.95)	0.62 (0.41 ~ 0.94) [心停止]
meta-analysis (1995) <sup>191</sup>	vs. プラセボ	心不全	7,105	0.77 (0.67 ~ 0.88)	0.91 (0.73 ~ 1.12)
<b>アンジオテンシン II 受容体拮抗薬</b>					
ELITE (1997) <sup>201</sup>	ロサルタン vs. カプトプリル	心不全 (65歳以上)	722	0.54 (0.31 ~ 0.95)	0.36 (0.14 ~ 0.97)
ELITE II (2000) <sup>211</sup>	ロサルタン vs. カプトプリル	心不全 (60歳以上)	3,152	1.13 (0.99 ~ 1.28)	1.30 (1.00 ~ 1.69)
CHARM (2004) <sup>221</sup>	カンデサルタン vs. プラセボ	心不全	7,599	0.91 (0.83 ~ 1.00)	0.85 (0.73 ~ 0.99)
<b>アルドステロン受容体拮抗薬</b>					
RALES (1999) <sup>231</sup>	スピロノラクトン vs. プラセボ	心不全	1,663	0.70 (0.60 ~ 0.72)	0.71 (0.54 ~ 0.95)
EPHESUS (2003) <sup>241</sup>	エプレレノン vs. プラセボ	心不全, 心筋梗塞	6,632	0.85 (0.75 ~ 0.96)	0.79 (0.64 ~ 0.97)
<b>ω-3系多価不飽和脂肪酸</b>					
meta-analysis (2012) <sup>261</sup>	vs. プラセボまたは食事介入の有無	心血管疾患一次予防, 二次予防, ICD 植込み例	68,680	0.96 (0.91 ~ 1.02)	0.87 (0.75 ~ 1.01)
<b>スタチン</b>					
meta-analysis (2012) <sup>281</sup>	vs. プラセボ, 通常治療高用量 vs. 低用量	心血管疾患一次予防, 二次予防	113,568	0.83 (0.78 ~ 0.88) [心臓死]	0.89 (0.82 ~ 0.96) [突然死] 1.06 (0.91 ~ 1.24) [VT/VF 発症]

よる突然死予防効果は抗不整脈効果と無関係である可能性が示唆された<sup>28)</sup>。

## おわりに

以上、各種薬剤の効果をまとめた(表1)。現在では、抗不整脈以外の薬剤による突然死予防効果が注目されている。これらの効果には、神経体液性因子への作用や、リモデリング抑制、虚血イベントの予防が関与していると考えられる。突然死予防のためには、不整脈の予防のみならず、心不全と虚血性心疾患に対する適切な治療を行うことが重要である。

## 文 献

- 1) 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン (2010年改訂版)。
- 2) de Luna A B, P Coumel, J F Leclercq : Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American Heart Journal* 117 (1) : 151-159, 1989.
- 3) Poole J E et al : Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 359 (10) : 1009-1017, 2008.
- 4) Piccini J P, J S Berger, C M O'Connor : Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal* 30 (10) : 1245-1253, 2009.
- 5) Bardy G H et al : Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 352 (3) : 225-237, 2005.
- 6) Connolly S J et al : Comparison of  $\beta$ -blockers, amiodarone plus  $\beta$ -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators : The optic study : a randomized trial. *JAMA* 295 (2) : 165-171, 2006.
- 7) Waldo A L. et al : Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol. Lancet* 348 (9019) : 7-12, 1996.
- 8) Pacifico A et al : Prevention of Implantable-Defibrillator Shocks by Treatment with Sotalol. *New England Journal of Medicine* 340 (24) : 1855-1862, 1999.
- 9) Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 321 (6) : 406-412, 1989.
- 10) Freemantle N et al :  $\beta$ Blockade after myocardial infarction : systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318 : 1730-1737, 1999.
- 11) Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet* 357 (9266) : 1385-1390, 2001.
- 12) McMurray J et al : Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction : results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 45 (4) : 525-530, 2005.
- 13) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet* 353 (9146) : 9-13, 1999.
- 14) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 (9169) : 2001-2007, 1999.
- 15) Poole-Wilson P A et al : Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) : randomised controlled trial. *Lancet* 362 (9377) : 7-13, 2003.
- 16) Chatterjee S et al : Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction : network meta-analysis. *BMJ* 346 : f55, 2013.
- 17) Domanski M J et al : Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 33 (3) : 598-604, 1999.
- 18) Yusuf S et al : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 (3) : 145-153, 2000.
- 19) Garg R, S Yusuf : Overview of randomized trials

- of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273 (18) : 1450-1456, 1995.
- 20) Pitt B et al : Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *The Lancet* 349 (9054) : 747-752, 1997.
- 21) Pitt B et al : Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355 (9215) : 1582-1587, 2000.
- 22) Solomon S D et al : Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 110 (15) : 2180-2183, 2004.
- 23) Pitt B et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341 (10) : 709-717, 1999.
- 24) Pitt B et al : Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 348 (14) : 1309-1321, 2003.
- 25) Albert C M et al : Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 346 (15) : 1113-1118, 2002.
- 26) Rizos E C et al : Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 308 (10) : 1024-1233, 2012.
- 27) Vyas A K et al : Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *Journal of the American College of Cardiology* 47 (4) : 769-773, 2006.
- 28) Rahimi K et al : Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death : a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur Heart J* 33 (13) : 1571-1581, 2012.

\* \* \*

# Cardio- Coagulation

2014

9

Vol. 1 | No. 3

別刷

 メディカルレビュー社

# ROUND TABLE DISCUSSION

## 抗凝固療法に伴う 頭蓋内出血

司会

矢坂 正弘

国立病院機構  
九州医療センター  
脳血管・神経内科科長

出席者

草野 研吾

国立循環器病研究  
センター心臓血管内科  
部長

北島 勲

富山大学大学院  
医学薬学研究部  
臨床分子病態検査学教授

平野 照之

大分大学医学部  
神経内科学講座  
准教授

詠田 眞治

国立病院機構  
九州医療センター  
脳神経外科科長 (発言順)

抗凝固療法では、心原性脳塞栓症の予防と出血性合併症という二律背反が問題となってきた。ワルファリン療法下では頭蓋内出血の発現率が高く、アジア人では他人種に比べて高頻度であること、NOAC投与下の頭蓋内出血発現率はワルファリンよりも少ないことが報告されているが、NOACの時代でもリスクとベネフィットを勘案した適切な抗凝固療法が重要となる。本座談会では、ワルファリンとNOACの頭蓋内出血発現率の差から凝固・線溶系に着目した両者の比較、外科的見地からの頭蓋内出血への対処、画像診断による頭蓋内出血リスク判定の進歩についてディスカッションしていただいた。

矢坂 心房細動における抗凝固療法においては、心原性脳塞栓症の予防と副作用としての出血性合併症、とりわけ予後への影響が強い頭蓋内出血を天秤にかけて治療方針を決定する必要があります。ワルファリン時代には臨床でしばしば重篤な頭蓋内出血を経験しましたが、近年登場した新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulants: NOAC) では頭蓋内出血の発現率がワルファリンに比して低いとされています。本日は「抗凝固療法に伴う頭蓋内出血」に焦点を当て、各領域のエキスパートの先生方とディスカッションしてまいります。

### ワルファリン・NOAC投与下の 頭蓋内出血

矢坂 はじめに、従来のワルファリンによる抗凝固療法とNOACにおける頭蓋内出血発現率の比較について、草野先生にご解説いただきます。

草野 ワルファリン服用下の脳出血発現率は、アジア人では白人に比べて約4倍多いことが疫学研究により明らかになっています<sup>1)</sup>。さらに、人種別にワルファリン服用の有無で出血リスクをみると、アジア人ではワルファリン服用により脳出血の発現が増加しており、その増加幅はアジア人が最も高いことが示されました。



これはわが国でワルファリンの under use が問題となってきた理由の1つといえるでしょう。

NOACは2011年に登場したダビガトランを皮切りにリバーロキサバン、アピキサバンが使用可能となり、エドキサバンを加えて4剤となる予定ですが、それぞれの薬剤について大規模試験の結果が報告されています<sup>21-23)</sup>。各試験はそれぞれ患者背景や試験デザインが異なるため単純に直接比較することはできませんが、近年報告されたNOAC 4剤のメタ解析では、エドキサバン低用量(30mgまたは15mg 1日1回)を除いて有効性に関してワルファリンに対し非劣性ないし優越性を示す結果でした<sup>6)</sup>。有効性の評価項目である出血性脳卒中はいずれのNOACでも抑制されましたが、安全性の評価項目である大出血や消化管出血のリスクはNOACの種類によって傾向が異なります。大出血の発現率についてはエドキサバン低用量に次いでアピキサバンが低く、消化管出血の発現率についてはエドキサバン低用量、アピキサバンがワルファリンに比して低くなっていました。その他のNOACでは同等か少し出血を増やす傾向にありました。一方、頭蓋内出血はいずれのNOACでもワルファリンに比べて明らかな低下

を認めました。

続いて、ARISTOTLE試験の東アジアのサブグループ解析の結果をご紹介します。ARISTOTLE試験では、1,993例が日本を含む東アジア地域の症例でした。東アジアのワルファリン群における脳卒中/全身性塞栓症発症率1.33%に対し、非東アジアでは0.36%と東アジアで約3倍高い発症率を認めましたが、アピキサバン群では東アジアと非東アジアで大きな差は認められていません。さらに、アピキサバン群では東アジア、非東アジアに関係なくワルファリン群に対する脳卒中/全身性塞栓症発現率の低下傾向が一貫して認められました(図1A)。

一方安全性については、東アジアではアピキサバン群の大出血および临床上重要な非大出血の発現率が非東アジアに比べて低く、ワルファリンによる出血リスクが比較的高い東アジアでもアピキサバンの安全性が一貫して示されています(図1B)。また、ワルファリン群における頭蓋内出血発現率は東アジアで顕著に高く、東アジアではアピキサバン群の頭蓋内出血発現の減少率が非東アジアに比べて大きいことから、アピキサバンは日本を含む東アジアでも有効かつ安全に使用

# Main Contents

抗凝固療法に伴う頭蓋内出血

できることが示唆されました。

以上より、ワルファリンでプロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) が良好にコントロールされていても、頭蓋内出血を考慮してNOACへの切り替えを検討すべきと考えます。

**矢坂** ありがとうございます。ワルファリンによる頭蓋内出血が多い日本人にとってNOACは大きな意味をもつ薬剤ですね。実臨床では頭蓋内出血が減少している実感はありますか。

**草野** われわれ心臓血管内科医は脳出血を診察する経験はあまりないのですが、脳神経外科医からはNOAC登場後に脳出血が明らかに減っていると聞いています。

**矢坂** 日本を含むアジア地域ではワルファリンが under use の状況にあるといわれてきましたが、現場の医師が「日本人ではやや弱めのコントロールのほうが頭蓋内出血リスクは低い」という経験則を導き出し、実践してきた結果とも考えられます。そして今、その経験則を追認するデータが次々に報告されているわけですね。

**草野** そうですね。矢坂先生が発表された知見<sup>7)</sup>をもとに、各ガイドラインでは70歳以上のPT-INRの管理目標を1.6~2.6としています。これは日本の実臨床に即した設定値であると再確認しています。



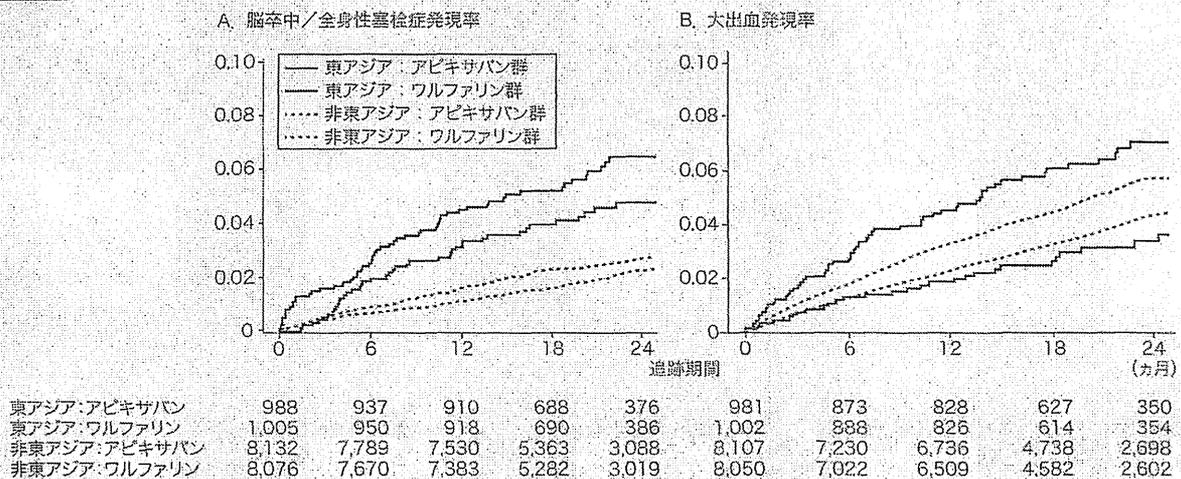
**矢坂 正弘**

国立病院機構九州医療センター  
脳血管・神経内科科長

## 凝固・線溶系からみる 抗凝固療法での頭蓋内出血

矢坂 続いて、なぜ薬剤によって頭蓋内出血の発現率に差が出るのか、その理由について凝固・線溶・止血

図1 ARISTOTLE試験サブグループ解析: 東アジア





KENGO KUSANO

草野 研吾

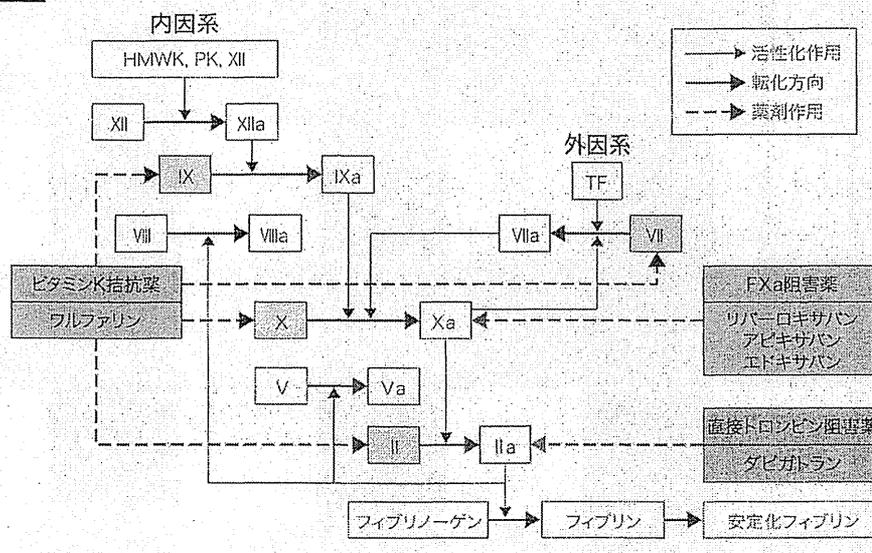
国立循環器病研究センター心臓血管内科部長

のご専門の立場から北島先生にご解説いただきます。  
北島 ワルファリンは血液凝固カスケードのビタミン

K依存性凝固因子に作用して血液凝固活性を阻害しますが、なかでも上流で血液凝固反応を調節する第Ⅷ因子および第Ⅸ因子への作用が重要と考えます。一方、活性化第Ⅹ因子(第Ⅹa因子)阻害薬や直接トロンピン(第Ⅱa因子)阻害薬は凝固カスケード下流で標的因子に選択的かつ直接作用し、血液凝固を阻害します(図2)<sup>8)</sup>。作用点の違いによって生じる有効性・安全性の差異を凝固学的に考えると、凝固因子の半減期と分子量の違いが重要になります。凝固カスケードの上流に位置する第Ⅷ因子は分子量が約5万で血漿中濃度が最も低く、半減期が約3~5時間程度と各凝固因子のなかで最も短いことが知られており、第Ⅸ因子も血漿中濃度はプロトロンビンに比べると低く、半減期は約20時間と比較的短いことから、カスケードの上流に位置する因子ほど血漿中濃度が低く半減期が短くセットされています。以上より、血液凝固反応は上流から調節されていることがわかります。

一方、近年、血液凝固反応はより生体内の環境に則した細胞性凝固反応の視点で捉えることが重視されるようになりました<sup>9)</sup>。生体内では、血管内皮細胞や単球などへの刺激によって発現した組織因子(TF)が第Ⅶ因子と結合し(開始期)、第Ⅸ因子の活性化を介した第Ⅹ因子の活性化によりトロンピンが産生されます

図2 血液凝固カスケードにおける主な経口抗凝固薬の作用点



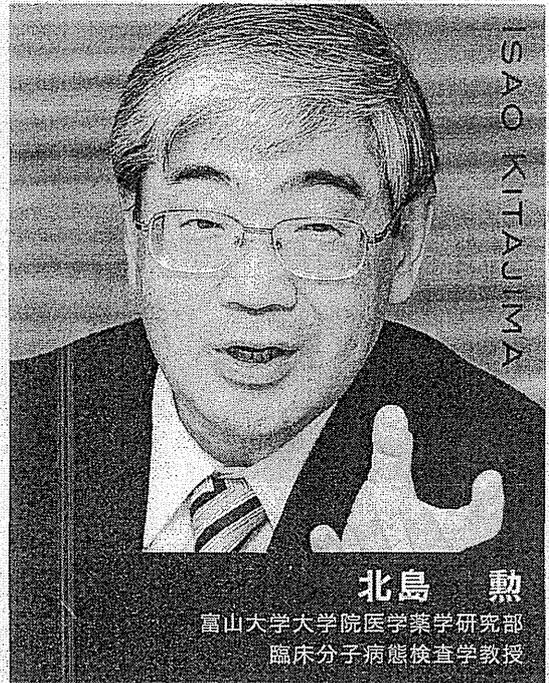
# Main Contents

抗凝固療法に伴う頭蓋内出血

(増大期)。またこのトロンピンが血小板や第V, VII, XI因子などを活性化して正のフィードバックを与えます(増幅期)(図3)。また、トロンピンは第IX因子を活性化し、固有のトロンピン産生経路を誘導します。

一方、細胞性凝固反応の開始期に第Xa因子によって産生される微量のトロンピン(初期トロンピン)は止血時に血管内皮細胞のトロンボモジュリン(TM)に結合し、プロテインCを活性化することで第Va, VIIIa因子を不活化してトロンピンの過剰な生成を阻害し、血液凝固反応を阻止します<sup>19)</sup>。これが生理的止血過程ですが、病的な血栓症では凝固反応系で形成された過剰血栓が血管内を塞いでしまいます。血液凝固反応の足場が活性化血小板や凝血塊である場合、リン脂質が内因系凝固反応の足場となるためにトロンピンバーストが次々に引き起こされます。

開始期に関与するTFは全身の臓器に発現しますが、同じ臓器であっても組織が変わるとTFの発現量が大きく異なることが知られています。たとえば、脳では大脳皮質(特にグリア系細胞)に強く発現するのに対して髄膜にほとんど発現していません<sup>14)</sup>。一方、TMは正常な血管内皮細胞において強く発現しており、病的血管内皮細胞においては低発現となります。臓器・組織別にTM発現量をみると、脳はTMの発現が非常に低いことが報告されています<sup>19)</sup>。このことから、TFの発現が非常に高くTMの発現が低い脳は出血に対し



ISAO KITAJIMA

北島 勲

富山大学大学院医学薬学研究部  
臨床分子病態検査学教授

て生理的に保護された臓器であり、ワルファリン過剰により第VII因子活性や第IX因子活性が強く抑制される事態になるとこのバランスが崩れることで出血が生じやすくなり、重症化すると考えられます。

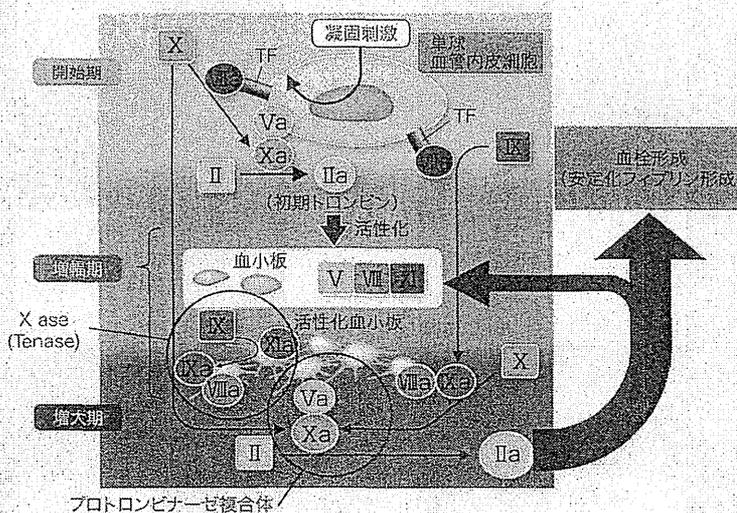


図3 細胞性凝固反応

血管内皮細胞や単球などに物理的・化学的凝固刺激が加わると、細胞表面に組織因子(TF)が発現する。これにVIIa因子が結合し、微量のXa因子、次いで微量のトロンピン(初期トロンピン)が産生される(開始期)。初期トロンピンは近傍の血小板および凝固因子を活性化する。活性化された血小板の膜表面で活性化内因系凝固因子がTenaseを形成し、Xa因子を産生する。Xa因子は活性化血小板上でプロトロンビナーゼ複合体を形成し、トロンピンが産生される。このトロンピンは再び血小板と凝固因子を活性化する(増幅期)。その結果、大量のXa因子、さらに膨大なトロンピン(トロンピンバースト)が産生され(増大期)、血栓形成(安定化フィブリン形成)に至る。

(家子正裕, 他:心電図33:49-58, 2013より  
改変・引用)



TERUYUKI HIRANO

平野 照之

大分大学医学部神経内科学講座准教授

以上を踏まえてワルファリン投与下で頭蓋内出血が多く重症化しやすい理由を考えると、ビタミンK依存性凝固因子の生合成と活性化を抑制するワルファリンでは、各凝固因子への作用度は投与開始時にすでに血中に存在している凝固因子が代謝されるまで凝固因子の分解速度に依存しており、各凝固因子の抑制には差が生じます。この際半減期が短い因子から順に抑制されるため第Ⅶ因子が最も強い阻害を受け、第Ⅶ因子とTFの結合が阻害されて出血リスクが上昇することが推定できます。一方、NOAC投与下においては第Ⅹ因子が正常範囲内で推移するため第Ⅶ因子とTFの結合に始まる開始期における止血メカニズムは阻害されず、たとえ脳実質に出血が生じても大きな出血に至らずに済むと考えられます。

**矢坂** ありがとうございます。髄膜にはTFが少ないということでしたが、NOAC登場当初に報告された出血性脳卒中の多くが外傷性であったことを考えると納得できますね。

**北島** くり返しになりますが、NOACが抑制するのはカスケードの下流に位置する第Ⅹa因子あるいはトロ

ンピンですので、カスケードの上位の第Ⅶ因子の抑制がされないため、脳実質では出血が拡大しにくいと考えられます。しかし、髄膜ではTFの発現が低いため、止血機構が弱いので外傷には注意すべきですね。

**平野** NOACで頭蓋内出血が少ない理由として、NOACではトラフ時に出血が止まるため出血の拡大に至らないという議論もありますが<sup>13)</sup>、頭蓋内出血の要因としては血中濃度の推移よりも第Ⅶ因子やTFの果たす役割が大きいとお考えですか。

**北島** そうですね。血液凝固の視点からいえば反応する組織や血管の状態が重要ですので、ピーク、トラフの推移という薬物濃度のみで出血リスクを説明するのは難しいかもしれません。

### 外科の立場からみた 抗凝固療法中の頭蓋内出血

**矢坂** 続いて、詠田先生に外科のお立場から抗凝固療法中の頭蓋内出血についてご解説いただきます。

**詠田** 当院脳神経外科の2008～2014年の約6年間に於いて、抗凝固療法下で頭蓋内出血が発生して当科の適応となった症例は79例にのぼります。外傷性の出血が比較的多く、また多くが高齢者であり、79例中NOAC服用下の発症は7例。うち6例は外傷による慢性硬膜下血腫です。

抗凝固療法中の頭蓋内出血に対して脳神経外科医が負う使命は、頭蓋内圧を減少させて患者の生命を守ること、また抗凝固療法は長期に中止するわけにはいきませんので、可能な限り速やかに止血を完了し、抗凝固療法を再開できる状態に復帰させることだと思います。

ワルファリン時代は第Ⅸ因子複合体製剤などを用いてPT-INRを1.35以下としたうえで手術を行い、止血が確認されれば翌日から抗凝固療法を再開していました。一方、現時点ではNOACの有用なバイオマーカーは発見されていませんが、慢性硬膜下血腫は緊急性がそこまで高くないために活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)および活性化全血凝固時間(ACT)の改善を待って手術を行っています。

**矢坂** ありがとうございます。九州医療センターは内科で管理可能な出血は内科で診療し、外科は手術に

## Main Contents

抗凝固療法に伴う頭蓋内出血

特化するという体制をとっていますので実際の頭蓋内出血症例数はもう少し多くなります。「出血時はまず出血に対処し、迅速に抗凝固療法を再開する」という姿勢は内科のわれわれも共有するところです。

**詠田** 第IX因子複合体製剤を使うとPT-INRは少し下がりますが、APTTやACTは変化しません。第Xa因子もしくはトロンビンの阻害作用をもつNOACの投与下でなぜ第IX因子複合体製剤の中和作用が発揮されるのでしょうか。

**北島** 薬剤によりAPTTが延長しているケースでは第IX因子複合体製剤によって検査値が是正された例もあるようですが、その程度には個人差も関与しているようです。また、NOACは標的凝固因子の活性中心に可逆的に入り込んで凝固作用を抑制しますので、第IX因子複合体製剤が投与され、上位からの多量の第X因子、第II因子が生産されればNOACの作用を抑制できるのではと考えます。

**矢坂** 高血圧性の頭蓋内出血があった場合、あるいは激しい外傷による大出血で緊急手術が必要な状況では、NOACでも中和剤が必要になりますね。

### 画像から頭蓋内出血のリスクを評価する

**矢坂** 最後に、平野先生に画像による頭蓋内出血リスク評価についてご解説いただきます。

**平野** 抗凝固療法に関連した頭蓋内出血の頻度は実臨床で1%前後、大規模臨床試験では0.4~0.3%程度といわれており、その頻度は加齢に伴って増加します<sup>14)</sup>。日本における血栓症患者を対象に抗血栓薬併用に伴う出血性合併症の頻度を明らかにしたBAT研究では、脳梗塞既往群は既往がない群に比べて抗凝固療法を含む抗血栓療法下で頭蓋内出血を発現しやすいことが示されました<sup>15)</sup>。

脳血管に生じる動脈硬化には主幹動脈に起こる粥状硬化と穿通動脈に起こる細動脈硬化がありますが、細動脈硬化はラクナ梗塞の原因であると同時に微小動脈瘤からの頭蓋内出血の原因となります。特に細動脈硬化による脳梗塞例は脳出血のハイリスク群であり、日本人には細動脈硬化が多くみられることから、日本人において抗凝固療法下の頭蓋内出血が多い原因の1つ



詠田 眞治

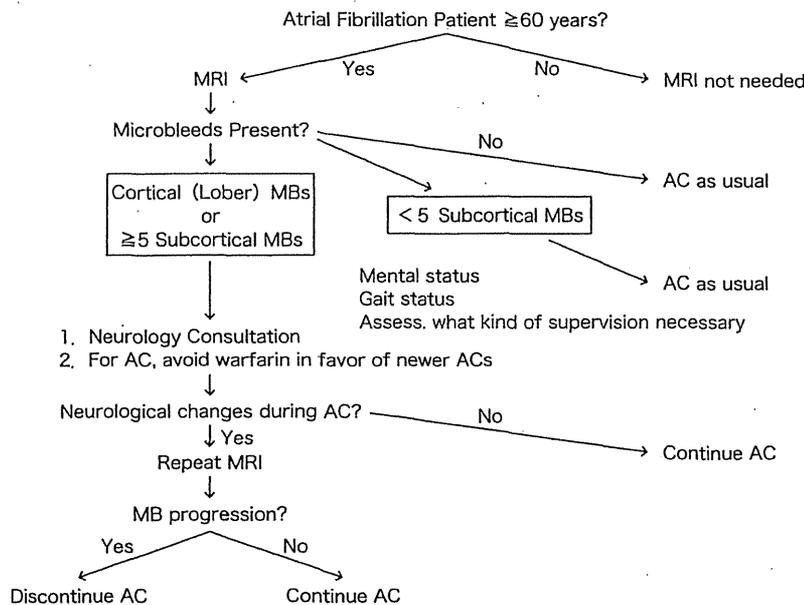
国立病院機構九州医療センター  
脳神経外科科長

が細動脈硬化だと考えています。

この細動脈硬化を見極める方法として、ヘム鉄の検出感度の高い磁化率強調画像 (susceptibility weighted imaging; SWI) やT2 star強調画像 (T2 star weighted imaging; T2\*WI) などの撮像法があります。近年の画像診断の進歩により過去の微小脳出血 (microbleeds) が簡単に発見できるようになりましたが、基底核領域に出現する deep microbleeds が高血圧性動脈疾患に起因するのに対し、皮質に出現する lobar microbleeds は脳アミロイドアンギオパシー (cerebral amyloid angiopathy; CAA) に起因します。抗凝固療法を行う際の頭蓋内出血のリスクとなるのは後者の lobar microbleeds です。Microbleeds と抗凝固療法を含む抗血栓療法に関連する頭蓋内出血頻度を検討した複数のコホート研究をみても、microbleeds がある群ではない群に比べて頭蓋内出血発現率が高いことが報告されており、中国や日本では特にその傾向が顕著です<sup>16)</sup>。

Fisher は、microbleeds を抗凝固療法実施のための臨床的指標と捉え、60歳以上の心房細動例であればMRI検査によるmicrobleedsの確認を提唱しています(図

図4 MRI検査による抗凝固療法アルゴリズム



MBs: microbleeds,  
AC: anticoagulate,  
ACs: anticoagulants  
(文献16)より改変・引用)

4)<sup>16)</sup>。Deep microbleedsが5個以下であれば通常の抗凝固療法を実施しますが、5個以上あるいはlobar microbleedsがあれば神経内科でコンサルトを行い、抗凝固薬は可能な限りNOACを選択します。経過観察で変化があればMRI検査を再度行い、microbleedsの増加・進行を認めた場合は抗凝固療法を中止するというアルゴリズムです。

現在、抗凝固療法を含む抗血栓療法下でmicrobleedsが頭蓋内出血リスクに及ぼす影響を検討するため、英国を中心にCROMIS-2試験が進行中です<sup>17)</sup>。抗血栓療法を開始前後でMRI検査を実施し、頭蓋内出血を予測しうるmicrobleedsの画像情報を収集し、適切な抗凝固療法につなげていくことが期待されています。

**矢坂** ありがとうございます。Fisherのアルゴリズム(図4)でmicrobleeds 5個をカットオフ値とする根拠は何でしょうか。

**平野** 複数のコホート研究をサブ解析した結果、5個前後から頭蓋内出血が増加する傾向にあったようですが、エビデンスという意味では現在進行中のCROMIS-2試験の結果が待たれます。

**北島** 欧米人と比較してmicrobleedsがアジア人多いというデータはありますか。

**平野** Microbleedsを正確に検出できる環境は日本が世界をリードしていますので、今後は欧米でのmicrobleeds発生率の調査が必要になります。おそらくCROMIS-2試験が初の大規模調査となるでしょう。また、lobar microbleedsの原因となるCAAの頻度は加齢に伴って高くなるため、超高齢社会である日本では海外に比べてCAAの頻度が高いと考えられます。

**矢坂** 本座談会では、頭蓋内出血をテーマに領域を横断してディスカッションしてまいりました。NOAC治療中の頭蓋内出血発現率はワルファリンに比べて低く、特に日本人を含むアジア人ではNOACによるメリットが大きいこと、またPT-INRが安定しているワルファリン投与中の患者でもNOACへの変更は有益であることが明らかになっています。NOACで頭蓋内出血を回避しながらの脳梗塞予防の可能性に期待が集まる今こそ、NOAC投与下での出血の機序を理解し、microbleedsなどの臨床的指標を活用した頭蓋内出血の予防が重要