

CHADS₂スコアを用いた心原性脳塞栓症の検討： スコア1にワルファリン療法を行うべきか？

Pre-admission CHADS₂ Score in Patients with Cardioembolic Stroke Due to Atrial Fibrillation: Should Japanese Clinicians Consider Warfarin Therapy for the Patients with CHADS₂ Score of 1?

佐藤 祥一郎^{1,*} 矢澤 由加子¹ 板橋 亮¹ 古井 英介¹ 藤原 悟²

Shoichiro SATO, MD^{1,*}, Yukako YAZAWA, MD¹, Ryo ITABASHI, MD¹, Eisuke FURUI, MD¹, Satoru FUJIWARA, MD²

¹ 広南病院脳血管内科, ² 同 脳神経外科

要 約

目的 CHADS₂スコアとは、心房細動患者の脳梗塞発症リスクを層別化し、年間発症率を予測するスケールである。日本循環器学会のガイドラインでは、同スコア2-6でワルファリン療法を推奨し、同スコア1では、同療法を考慮としている。本研究では、心房細動による心原性脳塞栓症症例におけるCHADS₂スコアを評価し、CHADS₂スコア1の症例にワルファリン療法を行うことの意義を検討した。

方法 2005年4月1日から2009年9月30日に当科に入院した発症から7日以内の脳梗塞1,408例のうち、心房細動による心原性脳塞栓症と診断された359例（平均年齢76±10、男性60%）を対象とした。うっ血性心不全、高血圧、年齢≥75歳、糖尿病を各1点、脳梗塞/TIAの既往（入院の契機となった脳梗塞/TIAは含まない）を2点として、CHADS₂スコアを算出した。CHADS₂スコア0, 1, 2-6の3群において、発症前の抗血栓療法、入院時NIHSSスコア、退院時mRSスコアを検討した。

結果 CHADS₂スコアは、0が17例、1が81例、2-6が261例であった。ワルファリン療法を受けていたのは各々2例（12%）、10例（12%）、62例（24%）であった。入院時NIHSSスコア中央値は各々5, 7, 13、退院時mRSスコア中央値は各々1, 2, 4であり、CHADS₂スコアが高いほど入院時重症度が高く、退院時転帰不良が多かった。性別とNIHSSスコアで補正した多変量解析では、CHADS₂スコア≥1は転帰不良（mRS≥2）と正の相関を示した（オッズ比1.98, 95%信頼区間1.02-4.24, $p=0.040$ ）。CHADS₂スコア0での入院中死亡例はなかったが、CHADS₂スコア1では7%が、スコア2以上では12%が死亡した。

結論 CHADS₂スコア1であっても、ワルファリン療法を積極的に考慮すべきである。

<Keywords> 心房細動
ワルファリン

抗凝固療法
脳梗塞

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 26 – 31

はじめに

心原性脳塞栓症は、我が国の脳梗塞の3割弱を占め、その7割に心房細動が合併する¹⁾。近年、心房細動患者の脳梗塞発症リスクの層別化と抗血栓療法を選択にCHADS₂スコアが用いられるようになってきた²⁾。これは、うっ血性心不全（Congestive heart failure）、高血圧（Hypertension）、75歳以上（Age of 75 years or older）、糖尿病（Diabetes

mellitus）、脳梗塞またはTIAの既往（History of Stroke of TIA）の頭文字をとったものであり、脳梗塞またはTIAの既往を2点、その他を各1点として合計したものである。危険因子を全く有さない患者はスコア0、すべてを有する患者はスコア6となり、高スコアほど脳梗塞発症リスクは高くなる。本邦においても同スコアの有用性は確認されている^{3,4)}。日本循環器学会のガイドラインでは、同スコア2～6でワルファリン療法を推奨し、同スコア1では、同療法を考慮としている⁵⁾。しかし、最近では、心房細動による心原性脳塞栓症発症リスクとワルファリン療法による脳出血発症リスクを比較し、CHADS₂スコア0から1では臨床的な利益がな

* 広南病院脳血管内科

982-8523 仙台市太白区長町南4-20-1

E-mail: stshoh@gmail.com

2010年3月25日受付, 2010年5月23日改訂, 2010年5月25日受理

いとす報告もあり、スコア1へのワルファリン療法の意義は確立していない⁶⁾。

過去の研究では、心不全、高齢、高血糖は脳梗塞の転帰不良と関連すると報告されている⁷⁻⁹⁾。このことから、CHADS₂スコアが高くなるほど、患者の転帰は不良と考えられるが、CHADS₂スコア別に脳梗塞の重症度、転帰を検討した報告はない。CHADS₂スコア0と1の間で、脳梗塞の重症度と転帰に差があれば、スコア1へのワルファリン治療をより積極的に考慮すべきと考えられる。

本研究では、心房細動による心原性脳塞栓症発症前のCHADS₂スコアと臨床的重症度、転帰を評価し、CHADS₂スコア1の症例にワルファリン療法を行うことの意義を検討した。

対象と方法

2005年4月1日から2009年9月30日に当科に入院した発症から7日以内の脳梗塞1,408例のうち、心房細動による心原性脳塞栓症と診断された359例を対象とした。心原性脳塞栓症の診断はNINDS-III分類に従い¹⁰⁾、脳卒中を専門とする神経内科医2人以上で行った。全ての患者において頭部CT、拡散強調画像を含む頭部MRI(禁忌例を除く)、胸部X線、12誘導心電図、経胸壁心臓超音波、48時間以上の心電図モニター、頸部血管超音波を行った。

診療録より、年齢、性別、心房細動の有無、うっ血性心不全の既往、高血圧(高血圧の指摘または降圧薬内服)、糖尿病(空腹時血糖 \geq 126 mg/dl、75 g経口ブドウ糖負荷試験糖尿病型、糖尿病治療歴)、脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往、入院前のワルファリン療法の有無、入院時PT-INR、入院前の抗血小板療法の有無とその内容、入院時NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)スコア¹¹⁾、退院時mRS(modified Rankin Scale)スコア¹²⁾に関して情報収集した。

うっ血性心不全、高血圧、年齢 \geq 75歳、糖尿病を各1点、脳梗塞/TIAの既往(今回の入院の契機となった脳梗塞/TIAは含まない)を2点として、CHADS₂スコアを算出した²⁾。CHADS₂スコア0、1、2-6の3群において、発症前の抗血栓療法、入院時重症度(NIHSSスコア)、退院時転帰(mRSスコア)、および転帰に関連する因子を検討した。NIHSSは、合計得点が高いほど重症であり、障害なしはスコア0、最重症はスコア38とされている。mRSスコアは、全く障害のな

表1 患者背景.

	全患者 (n = 359)
平均年齢	76 ± 10
男性	214 (60%)
うっ血性心不全	36 (10%)
高血圧	275 (77%)
年齢 \geq 75	215 (60%)
糖尿病	96 (27%)
脳梗塞またはTIAの既往	94 (26%)
CHADS ₂ スコア	
0	17 (5%)
1	81 (23%)
2	125 (35%)
3	80 (22%)
4	42 (12%)
5	13 (4%)
6	1 (0.3%)
入院前のワルファリン内服	74 (21%)
入院前の抗血小板薬内服	135 (38%)
入院時NIHSSスコア中央値(四分位範囲)	11 (4-20)
退院時mRSスコア中央値(四分位範囲)	3 (1-5)

いスコア0から、高度障害のスコア5までの6段階評価である、死亡はスコア6とした。

統計学的検討には、JMP 6.0.3 (SAS Institute Inc.)を用いた。患者背景および入院中死亡率の検討では χ^2 検定を用い、CHADS₂スコア区分毎のNIHSSスコアおよびmRSスコアの群間比較にはWilcoxon/Kruskal-Wallis検定を用いた。退院時mRSスコア2(以前の活動は障害されているが、介助なしに自分のことができる)以上を転帰不良と定義し、これに関連する因子を単変量および多変量ロジスティック回帰分析により検討した。 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

患者背景を表1に示した。患者の平均年齢は76 ± 10、男性が60%を占めた。CHADS₂スコア中央値は2で、0が17例(5%)、1が81例(23%)、2-6が261例(73%)であった。このうち入院前にワルファリン療法を受けていたのは

表 2 CHADS₂ スコアの各因子と入院前抗血栓薬.

	CHADS ₂ スコア			p 値
	0 (n = 17)	1 (n = 81)	2 から 6 (n = 261)	
うっ血性心不全	0 (0%)	1 (1%)	35 (13%)	0.002
高血圧	0 (0%)	53 (65%)	222 (85%)	< 0.001
年齢 ≥ 75	0 (0%)	24 (30%)	191 (73%)	< 0.001
糖尿病	0 (0%)	3 (4%)	93 (36%)	< 0.001
脳梗塞または TIA の既往	0 (0%)	0 (0%)	94 (36%)	< 0.001
入院前のワルファリン内服	2 (12%)	10 (12%)	62 (24%)	0.056
入院前の抗血小板薬内服	5 (29%)	16 (20%)	114 (44%)	< 0.001

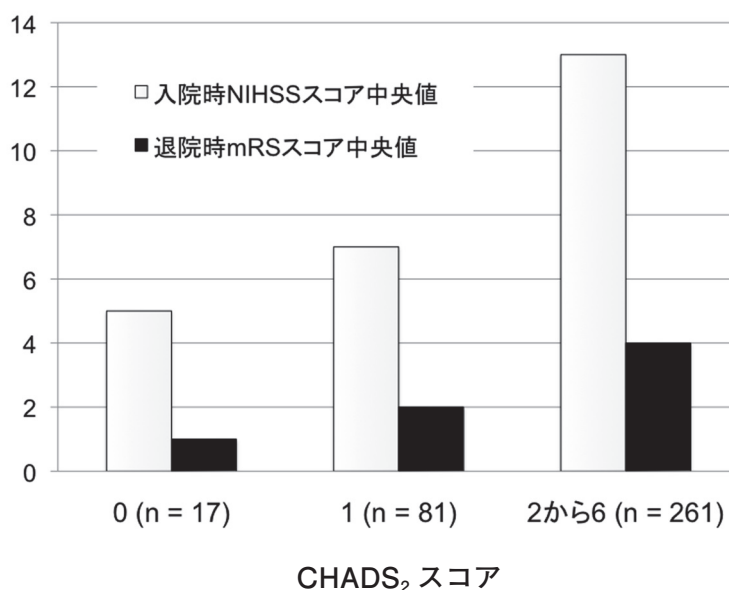


図 1 CHADS₂ スコア区分毎の入院時重症度と退院時転帰.
入院時 NIHSS スコア, 退院時 mRS スコアとも 3 群間で有意差を認めた (各々の $p < 0.001$).

各々 2 例 (12%), 10 例 (12%), 62 例 (24%) ($p = 0.056$), 抗血小板療法を受けていたのは各々 5 例 (29%), 16 例 (20%), 114 例 (44%) ($p < 0.001$) であった(表 2). ワルファリン治療を受けていた 74 例 (21%) における PT-INR は, 中央値 1.23 (0.93-2.22) であり, 1.6 を超えている例は 15 例 (20%), 2.0 を超えている例は 2 例 (3%) であった.

全体の入院時 NIHSS スコア中央値は 11 (四分位範囲 4-20), 退院時 mRS スコア中央値は 3 (四分位範囲 1-5) であっ

た. 各群における入院時重症度と退院時転帰は図 1 に示した. 前述のスコア区分毎の入院時 NIHSS スコア中央値 (四分位範囲) は, 各々 5 (1-8), 7 (3-18), 13 (4-21) であり, 3 群間でスコアに有意差を認めた ($p < 0.001$), 退院時 mRS スコア中央値 (四分位範囲) は各々 1 (0-1.5), 2 (1-4), 4 (1-5) であり, 3 群間でスコアに有意差を認めた ($p < 0.001$). 入院中の死亡率を図 2 に示した. CHADS₂ スコア 0 での入院中死亡例はなかったが, CHADS₂ スコア 1 では 7% が, ス

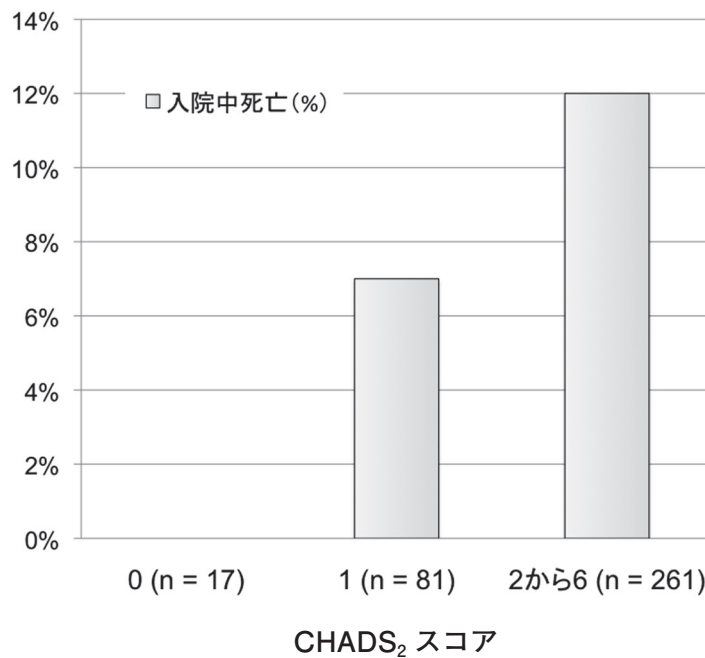


図2 CHADS₂ スコア区分毎の入院中死亡率.
CHADS₂ スコア0での入院中死亡例はなかったが, CHADS₂ スコア1では7%が,
スコア2以上では12%が死亡した ($p = 0.140$).

表3 単変量および多変量ロジスティック回帰分析.

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95% 信頼区間	p 値	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
男性	0.67	0.53–0.85	< 0.001	0.78	0.57–1.06	0.118
うっ血性心不全	1.28	0.88–1.95	0.206			
高血圧	1.04	0.80–1.34	0.749			
年齢 ≥ 75	1.75	1.40–2.19	< 0.001			
糖尿病	0.91	0.71–1.16	0.437			
脳梗塞または TIA の既往	1.37	1.05–1.80	0.018			
入院前のワルファリン内服	1.01	0.78–1.34	0.923			
入院前の抗血小板薬内服	1.09	0.87–1.37	0.454			
CHADS ₂ スコア ≥ 1	2.65	1.56–5.04	< 0.001	1.98	1.02–4.24	0.040
入院時 NIHSS スコア	1.31	1.24–1.40	< 0.001	1.31	1.23–1.40	< 0.001

コア2以上では12%が死亡した ($p = 0.140$).

単変量および多変量ロジスティック回帰分析の結果を表3に示した. 単変量解析において, 転帰不良と正の相関を示したものは, 年齢 ≥ 75 (オッズ比1.75, 95%信頼区間1.40–

2.19, $p < 0.001$), 入院時NIHSSスコア (オッズ比1.31, 95%信頼区間1.24–1.40, $p < 0.001$), 脳梗塞/TIAの既往 (オッズ比1.37, 95%信頼区間1.05–1.80, $p = 0.018$), CHADS₂スコア ≥ 1 (オッズ比2.65, 95%信頼区間1.56–

5.04, $p < 0.001$)であった。負の相関を示したものは、男性(オッズ比0.67, 95%信頼区間0.53-0.85, $p < 0.001$)であった。性別とNIHSSスコアで補正した多変量解析でもCHADS₂スコア ≥ 1 は転帰不良と正の相関を示した(オッズ比1.98, 95%信頼区間1.02-4.24, $p = 0.040$)。

考 察

本研究における主な新知見は、1) 心房細動を有する脳梗塞患者においては、CHADS₂スコアが高いほど入院時重症度が高く、退院時転帰不良が多い、2) 入院前のCHADS₂スコア ≥ 1 は、退院時転帰不良に独立して関連する、である。

脳梗塞後の転帰不良に関連する因子について、過去の報告では、心不全や高血糖が脳卒中後の死亡に関連するとの報告^{7,9)}、高齢ほど死亡率が高く、80歳以上では自宅への退院率が低いとの報告がある⁸⁾。これらの因子は、いずれもCHADS₂スコアの構成因子である。したがって、CHADS₂スコアが高くなるほど、患者の転帰は不良と考えられるが、CHADS₂スコア別に脳梗塞の重症度、転帰を検討した報告はない。本研究は、CHADS₂スコアが高いほど入院時重症度が高く、退院時転帰不良が多いことを証明した初めての報告である。

本研究におけるCHADS₂スコア1の患者85人の内訳をみると、高血圧が53人(65%)、年齢 ≥ 75 が24人(30%)であり、この2因子が9割以上を占めた。AFFIRM研究のサブ解析における大出血の危険因子として、年齢、心不全、糖尿病が含まれているが¹³⁾、高血圧は含まれておらず、高血圧のみを有するCHADS₂スコア1の患者では、出血合併症を理由にワルファリン治療を避けることは適切でない。

ワルファリン療法適応患者が、投与を受けていない最大の理由は、高齢であるとの報告がある¹⁴⁾。Hylek EMらは、80歳以上の高齢者では、80歳未満と比較してワルファリン導入期の大出血が有意に多いことを報告している¹⁵⁾。Poli Dらは、ワルファリン治療を受けている75歳以上の心房細動患者における出血合併症について検討し、全体としては、年齢が上がるほど出血合併症が増える傾向を認めた。しかし、CHADS₂スコア別に検討すると、CHADS₂スコア1-3の群では、同スコア4-6の群と比べて出血合併症率が低く、年齢が上がっても出血リスクは増加しないとの結果であった¹⁶⁾。前述のHylek EMらの報告でもCHADS₂スコア3以上から大出血が急増するという結果であった¹⁵⁾。したがって、

CHADS₂スコア1の高齢者において、出血合併症を理由にワルファリンを避けることは適切でない。

本研究では、ワルファリン内服患者と非内服患者において、重症度、転帰に差を認めなかった。脳梗塞発症前にワルファリンが投与され、かつコントロールが良好であった例における脳梗塞の転帰は良好であったという報告がある^{17,18)}。本研究におけるワルファリン投与例の入院時PT-INRは低値であり、抗凝血作用が不十分であったことが、転帰に差がなかった理由と考えられる。

本例の問題点としては、単一施設における後ろ向き研究である点、転帰の評価が一般に用いられる3カ月後のmRSではなく、退院時のmRSである点が挙げられる。しかし、入院時NIHSSスコアが3カ月後の転帰と関連することはすでに報告されており¹⁹⁾、転帰良好を予測する入院時NIHSSスコアのカットオフ値は、前方循環系梗塞では8、後方循環系梗塞では5と報告されている²⁰⁾。本研究における入院時NIHSSスコア中央値は、CHADS₂スコア0では5、スコア1では7であり、スコア1患者の転帰は良好とは言えない。これは、スコア1へのワルファリン療法を支持するものである。

結 論

CHADS₂スコア1であっても、ワルファリン療法を積極的に考慮すべきである。

文 献

- 1) 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰. 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較. 小林祥泰編, 脳卒中データバンク2009. 東京: 中山書店; 2009. p. 22-23.
- 2) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285: 2864-2870.
- 3) Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Circ J 2006; 70: 651-656.
- 4) Masaki N, Suzuki M, Iwatsuka R, Mizukami A, Kumazaki L, Nagahori W, Ohno M, Matsumura A, Maruyama Y, Hashimoto Y. Effectiveness of risk stratification according to CHADS₂ score in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. Int Heart J 2009; 50: 323-329.
- 5) 社団法人日本循環器学会学術委員会: 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. *Circ J* 2008; 72 (suppl IV): 1581-1638.
- 6) Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomeranacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297-305.
 - 7) Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Berger E, Chavot D, Rumbach L. Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besançon stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 261-271.
 - 8) Saposnik G, Cote R, Phillips S, Gubitz G, Bayer N, Minuk J, Black S; Stroke Outcome Research Canada (SOR-Can) Working Group. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada. *Stroke* 2008; 39: 2310-2317.
 - 9) Zuliani G, Cherubini A, Ranzini M, Ruggiero C, Atti AR, Fellin R. Risk factors for short-term mortality in older subjects with acute ischemic stroke. *Gerontology* 2006; 52: 231-236.
 - 10) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
 - 11) Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994; 25: 2220-2226.
 - 12) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.
 - 13) DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, Rosenfeld LE, Mitrani G, Nemeth M; AFFIRM Investigators. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 650-656.
 - 14) Partington SL, Abid S, Teo K, Oczkowski W, O'Donnell MJ. Pre-admission warfarin use in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: The appropriate use and barriers to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2007; 120: 663-669.
 - 15) Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-2696.
 - 16) Poli D, Antonucci E, Marcucci R, Fatini C, Alterini B, Mannini L, Falciani M, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS₂ score. *Thromb Res* 2007; 121: 347-352.
 - 17) Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37-41.
 - 18) Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, Koton S, Grossman E, Tanne D. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010; 105: 411-416.
 - 19) Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 126-131.
 - 20) Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008; 70: 2371-2377.