

左室収縮障害を伴う広範な前壁中隔梗塞では 左室内血栓が無くても抗凝固療法を行うべきか

東京ベイ・浦安市川医療センター 福井 悠
監修 山田 徹

分野：循環器
テーマ：治療

▶ 高血圧、高脂血症、喫煙歴のある62歳男性

胸痛で受診。心電図で前壁中隔誘導のST上昇。アスピリン200mg、クロピドグレル300mgが投与され、緊急冠動脈造影が施行された。LAD #7に100%の狭窄を認め、責任病変と考えられた。PCIに移行し、同部位に薬剤溶出性ステントが留置された。

4日後、超音波検査で前壁体部から心尖部にかけて壁運動はほぼ消失しており、左室駆出率は27%と測定された。左室内血栓形成は認められなかった。

AMI
LADにDES留置 抗血小板薬2剤内服中
前壁体部-心尖部akinesis, EF 27%
#HT, DL, current smoker

LAD領域のAMIに対する血行再建のためにDESが留置され、ステント内血栓症予防のため、2剤の抗血小板薬内服が必要となった62歳男性の症例である。

左室収縮不全を伴う前壁体部から心尖部領域のakinesisが認められ、左室内血栓形成および全身塞栓症のhigh riskと考えられた。

しかし既に2剤の抗血小板薬を内服しており、抗凝固療法を追加するには治療のリスクとベネフィットを吟味する必要があるそうである。

果たして左室内血栓がなくてもDAPTに抗凝固療法を追加した方が良いのだろうか。

▶ UpToDate に以下のような記載あり

“Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction”

Our recommendations are as follows (see ['Our approach'](#) above):

- For patients with MI and documented LV thrombus or those at high risk (LV ejection fraction less than 30 percent and a severe antero-apical wall motion abnormality on imaging), we recommend immediate anticoagulation ([Grade 1B](#)).

左室内血栓(-)だが、今後できる可能性が高い

For patients with MI and an LV ejection fraction between 30 and 40 percent and a severe antero-apical wall motion abnormality on imaging, we suggest immediate anticoagulation ([Grade 2B](#)). The relative benefits and risks of anticoagulation need to be weighed carefully in this group.

① 前壁-心尖部の高度壁運動異常を認め、かつLVEF ≤ 30%

→ 抗凝固療法を推奨 (Grade 1B) ▶ UpToDateの “Grade 1B” → 強い推奨

② 前壁-心尖部の高度壁運動異常を認め、かつLVEFが30-40%

→ 抗凝固療法を考慮 (Grade 2B)

UpToDate®

UpToDate "Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction"

▶ 前述のUpToDateの記載によると...

左室内血栓がなくても心尖部高度壁運動異常かつEF \leq 30%の心筋梗塞では抗凝固療法を行った方が良さそう。だが、実際にはどれくらい全身塞栓症を減らせるのだろうか。どのくらいの期間、抗凝固療法を行うべきなのだろうか。

▶ Clinical Questionを以下のように設定

心尖部akinesisかつEF \leq 30% で左室内血栓(-)の心筋梗塞症例に...

①抗凝固療法を行うことでどれくらい全身塞栓症を減らせるか

②どのくらいの期間、抗凝固療法を行うべきなのだろうか。

 UpToDate[®] → 一次文献を探す

▶ UpToDateが引用していたのは一次文献ではなく、以下のguidelineであった。



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

▶ ACCP guideline の該当部分をよく読むと...

左室収縮障害を伴う前壁心尖部梗塞で抗凝固療法の塞栓症予防効果を検証したRCTは存在するが、薬剤溶出性ステントに対する抗血小板薬2剤内服が普及するよりも以前のデータであった。guideline作成委員はやむを得ず、以下のRCTを参考にしている。

Stroke includes nonfatal ischemic and hemorrhagic strokes ^d	6,709 (1 RCT), 1.3 y	Low due to indirectness ^d and imprecision ^b	RR 0.56 (0.39-0.82)	15 per 1,000 ^e	Anteroapical MI without LV thrombus 7 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 3 fewer)
				100 per 1,000 ^e	Anteroapical MI with LV thrombus 44 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 61 fewer)
Major extracranial bleed	10,883 (10 RCTs), 3-60 mo	Low due to indirectness ^a	RR 2.37 (1.62-3.47)	11 per 1,000 ^e	15 more per 1,000 (from 7 more to 27 more)

6709名を対象としたaspirin+warfarin (INR 2.0-3.0) vs aspirin のRCT

aspirin+warfarin群ではaspirin群に比し、**脳卒中(虚血+出血)は約半分。**

頭蓋外重大出血は2倍強。

▶ Clinical Question

心尖部akinesisかつEF \leq 30% で左室内血栓(-)の心筋梗塞症例に...

①抗凝固療法を行うことでどれくらい全身塞栓症を減らせるか

A. 脳卒中(出血or梗塞)は約半分。ただしクロピドグレルの影響は検証されていない!

②どのくらいの期間、抗凝固療法を行うべきなのだろうか。

▶ Clinical Question

心尖部akinesisかつEF \leq 30% で左室内血栓(-)の心筋梗塞症例に...

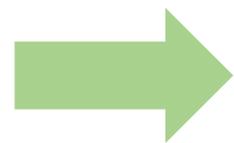
①抗凝固療法を行うことでどれくらい全身塞栓症を減らせるか

A. 脳卒中(出血or梗塞)は約半分。ただしクロピドグレルの影響は検証されていない!

②どのくらいの期間、抗凝固療法を行うべきなのだろうか。



UpToDate[®]



一次文献を探す

▶ 心筋梗塞症例における左室内血栓の頻度

J Am Coll Cardiol. 1990 Mar 15;15(4):790-800.

Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction.

Keren A¹, Goldberg S, Gottlieb S, Klein J, Schuger C, Medina A, Tzivoni D, Stern S.

心筋梗塞症例159名を最低6か月間超音波でフォロー。

前壁中隔梗塞95名のうち29名(31%)は退院の時点で左室内血栓を有しており、

下壁梗塞64名では左室内血栓は認められなかった。

退院時に左室内血栓を有さなかった心筋梗塞症例130名のうち、13名に新規の左室内血栓を認めた。

▶ 左室内血栓を有する症例におけるStrokeの発症頻度

広範な前壁心筋梗塞発症後、3-4ヶ月でのstrokeの発症が多い。

J Am Coll Cardiol. 1993 Oct;22(4):1004-9. PMID:8409034

左室内血栓を有する症例は2年間の観察期間で85名中11名(13%)がStrokeを発症。

TABLE 4

Embolic events before diagnosis of thrombus and during follow-up

	Patients with thrombus	Control patients	p value
Patients with emboli before echo exam (%)	19 (16/85)	5 (5/91)	<.01
Patients with emboli during follow-up (%)	13 (11/85)	2 (2/91)	<.01
Patients with emboli either before echo exam or during follow-up (%)	31 (26/85)	7 (6/91)	<.0001

Circulation. 1987 May;75(5):1004-11. PMID:3568301

▶まとめると

左室収縮障害を伴う前壁心筋梗塞症例を6ヶ月観察すると、10%が左室内血栓を新たに形成し、左室内血栓がある場合は2年間で13%がStrokeを発症。そのほとんどが心筋梗塞発症後3-4ヶ月であった。

つまり、**心筋梗塞発症後3-4ヶ月**くらいが最も危険！

当初、左室内血栓がなくても後からできることもある！

それ故、多くの二次文献では**抗凝固療法を3-4ヶ月継続**するか、エコーで**心機能の回復を確認次第終了**することを推奨している。

▶ Clinical Question

心尖部akinesisかつEF \leq 30% で左室内血栓(-)の心筋梗塞症例に...

①抗凝固療法を行うことでどれくらい全身塞栓症を減らせるか

A. 脳卒中(出血or梗塞)は約半分。ただしクロピドグレルの影響は検証されていない!

②どのくらいの期間、抗凝固療法を行うべきなのだろうか。

A. 3-4ヶ月の抗凝固療法が最も効果的。その前にエコーで

左室収縮回復を確認できれば抗凝固中止。

Appendix

- ボツとなったスライドのJournal Club風仕立て -

▶ Recommendation grades

1. **Strong recommendation**: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

▶ Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from **randomized trials with important limitations**, or **very strong evidence of some other form**
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

▶ Grade 1B

limitation付きのRCT, もしくは強い根拠のある臨床研究に基づく強い推奨

▶ ACCP guideline 引用部分

Table 10—[Sections 3.2.6-3.2.7] Triple Therapy (Warfarin, Aspirin, Clopidogrel) vs Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Large Anterior MI at Risk for or With LV Thrombus Who Undergo PCI With Stent Placement⁴⁴

Outcomes	Participants (Studies), Follow-up	Quality of the Evidence (GRADE)	Relative Effect (95% CI)	Anticipated Absolute Effects Over 3 mo	
				Risk With Clopidogrel and Aspirin	Risk Difference With Warfarin + Clopidogrel and Aspirin (95% CI)
Total mortality	10,883 (10 RCT), 3-60 mo	Low due to indirectness ^a and imprecision ^b	RR 1.00 (0.82-1.22)	25 per 1,000 ^c	No significant difference; 0 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 6 more)
MI nonfatal events	10,883 (10 RCTs), 3-60 mo	Low due to serious indirectness ^a	RR 0.69 (0.54-0.88)	35 per 1,000 ^c	11 fewer per 1,000 (from 16 fewer to 4 fewer)
Stroke includes nonfatal ischemic and hemorrhagic strokes ^d	6,709 (1 RCT), 1.3 y	Low due to indirectness ^d and imprecision ^b	RR 0.56 (0.39-0.82)	Anteroapical MI without LV thrombus 15 per 1,000 ^e 7 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 3 fewer)	
				Anteroapical MI with LV thrombus 100 per 1,000 ^e 44 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 61 fewer)	
Major extracranial bleed	10,883 (10 RCTs), 3-60 mo	Low due to indirectness ^a	RR 2.37 (1.62-3.47)	11 per 1,000 ^e	15 more per 1,000 (from 7 more to 27 more)
Burden of treatment ^f	Not applicable	High	Warfarin > aspirin	Warfarin: daily medication, dietary and activity restrictions, frequent blood testing/monitoring, increased hospital/clinic visits Aspirin: daily medication only	

ACTIVE-W = Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events. See Table 1-3, and 8 legends for expansion of other abbreviations.

^aRelative risk for warfarin, aspirin, and clopidogrel vs dual antiplatelet therapy was derived from a meta-analysis of studies comparing warfarin plus aspirin to aspirin alone in patients following ACS.

^bRated down for imprecision for total mortality due to wide CIs suggesting important harm and benefit with warfarin plus aspirin. For stroke, we rated down for imprecise baseline risk estimates.

^cControl group risk estimates (aspirin + clopidogrel) come from PLATO trial, adjusted to a 3-mo time frame assuming that one-half of the total events at 1 y occurred in the first 3 mo (as was the case in the PLATO trial).

^dWe assumed that the relative risk for the outcome of nonfatal stroke (ischemic and hemorrhagic) would be the same as observed in the ACTIVE-W study, which compared warfarin to dual antiplatelet therapy (aspirin + clopidogrel). We calculated the RR and 95% CI after extracting the number of nonfatal strokes (ischemic and hemorrhagic) in each group from the published report because it did not directly report RR in the article.

^eControl group risk estimates for nonfatal stroke is based on an ~1.5% rate/3 mo (see text) with clopidogrel and aspirin following anterior MI and 10% rate/3 mo in patients with anterior MI and LV thrombus. There is considerable imprecision in these estimates.

^fThere are studies evaluating quality of life in patients during warfarin treatment (with disparate findings), but these are limited by small sample size, lack of comparator, and other design issues.

▶ ACCP guideline 引用部分

ACCP guideline 本文の記載によると、「左室収縮障害を伴う前壁心尖部梗塞において、左室内血栓および全身塞栓症予防における抗凝固療法の効果を検証したRCTは存在せず、aspirin+warfarin (INR 2.0-3.0) vs aspirin のRCTをやむを得ず引用した」とのこと。

この点がuptodateに記載されている「重大なlimitation」のようである。

DAPT+warfarin vs DAPTから得られるRelative Riskと、aspirin+warfarin vs aspirinから得られるRelative Riskがほぼ同等であろうと仮定したのが前記のTable 10である。

aspirin+warfarin群ではaspirin群に比し、脳卒中(虚血+出血)のRelative Risk=0.56 (95%CI[0.39-0.82])、頭蓋外重大出血のRelative Risk=R 2.37 (95%CI[1.62-3.47])であった。

各々の群にclopidogrelを追加した場合も同等のRelative Riskであろうと仮定している。

▶ 言い換えると

左室収縮障害を伴う前壁心尖部梗塞の症例において、DAPTにwarfarinを追加することで脳卒中(虚血+出血)は1000人中15名から8名に減り、一方頭蓋外重大出血は1000人中11名から26名に増加した。

▶まとめると

左室収縮障害を伴う前壁心筋梗塞では左室内血栓および全身塞栓症のリスクが高く、6ヶ月の観察で10%の症例が左室内血栓を形成し、左室内血栓を有する症例は2年間の観察期間で13%がStrokeを発症しており、そのほとんどが心筋梗塞発症後3-4ヶ月であった。

ワルファリンによりPT-INRを2.0-3.0の範囲にコントロールすることでStrokeの発症は約半分に減少し、頭蓋外重大出血は2倍強に増えた。

▶ 冒頭の症例に対するevidenceの個別化

左室内血栓の無い本症例では3-4ヶ月以内にStrokeを起こす確率はおおよそ1.3%と予測された。76人に1人と予測される脳卒中の発症はwarfarin追加により150人に1人に減る。

91人に1人と予測される重大な頭蓋外出血はwarfarin内服により38人に1人に増える。なお、91人に1人という頻度はaspirin+warfarin内服の場合であり、clopidogrel内服を考慮するとさらに高い出血リスクが予測される。

本症例では速やかな血行再建が行われており、左室機能の回復が十分に期待された。そこでwarfarinの追加は行わず抗血小板薬2剤内服とし、退院後1ヶ月に超音波検査を施行した。前壁心尖部のakinesisは改善を認め、EFは47%と測定された。

β遮断薬、ACE阻害薬のdose optimizationを行い、外来で心臓リハビリテーションを継続、1年後にclopidogrelを終了する方針とした。