

## 心房細動の治療戦略

山下 武志

**要 旨**：心房細動は最も古くから記載されているなじみ深い不整脈で、近年社会の高齢化に伴い、ますますその罹患患者数が増加している。特に重症脳梗塞の原因疾患としても広く一般人にも知られるようになった。このような心房細動治療にも多くのエビデンスが蓄積しつつあり、EBM (evidence-based medicine) の実践が求められている。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 171-175)

Key words: atrial fibrillation, AFFIRM study, antiarrhythmic drugs, stroke

### はじめに

心房細動は加齢に伴いその発生率が増加するが、同時に年代ごとにもその罹患率が増加しており (Fig. 1), 社会の高齢化, 時代という二重の意味でその罹患人口は爆発的に増加している<sup>1)</sup>。1995年当時のアメリカにおける推定心房細動患者が223万人という大きな数字から、高血圧や高脂血症と同様に「common disease」と考えるべきである。さらにこの不整脈は、不整脈自体として問題となるばかりか、この不整脈に付随する脳梗塞発症の危険性増大が懸念される。疫学的には弁膜症を有しない心房細動患者においてさえ、総じて年間3~9%に脳塞栓を発症し<sup>2)</sup>、生涯発症危険率は36%にも上るといわれている<sup>3)</sup>。社会的にみても、この不整脈の管理が極めて重要であることは疑いの余地がない。

### 心房細動の薬物治療に関するエビデンス

#### (1) 仮説と検証

心房細動治療の意義は、症状の軽減・改善、心不全の予防、脳梗塞の予防にある。簡単に考えれば、「心房細動を除細動し、その後抗不整脈薬によって洞調律維持をめざすこと」が、脳梗塞を予防し、抗血栓療法に危惧される出血を防止し、その結果、患者の生命予後を改善することにつながるように見える。これが「心房細動仮説」であり、この仮説はAFFIRM study, RACE study, STAF studyという3つの大規模臨床試験

で検証された。いずれの研究においても、洞調律維持をめざす治療法と心房細動のまま心拍数コントロールを行う治療法の優劣をrandomized control trialにより検討したものである。

#### (2) エビデンスの実際

##### a) AFFIRM study (Fig. 2)<sup>4)</sup>

脳梗塞危険因子を少なくとも1つ以上有する患者約4,000例を対象に、洞調律維持群と心拍数コントロール群の生命予後を検討した大規模研究である。この結果は驚くべきことに、生命予後はむしろ心拍数コントロール群のほうがよい傾向にあった。死亡率は、約2年後より洞調律維持群で高くなる傾向にあり、期待された脳梗塞発症率ですら洞調律維持群のほうが高い傾向にあった。

##### b) RACE study<sup>5)</sup>

電氣的除細動再発後の心房細動に対して、洞調律維持群と心拍数コントロール群に振り分け、約500例で生命予後を検討した研究である。その結果、両群で死亡率に有意な差はなかった。また、驚くべきことに、死亡以外の脳梗塞、出血なども含めたprimary end pointに達した患者は心拍数コントロール群より、むしろ洞調律維持群に高い傾向があった。

STAF study<sup>6)</sup>の結果も同等であり、このような一連の結果は、心房細動患者を抗不整脈薬治療によって洞調律に維持しようという介入操作が必ずしも患者の最終的結

財団法人心臓血管研究所

2005年12月16日受理

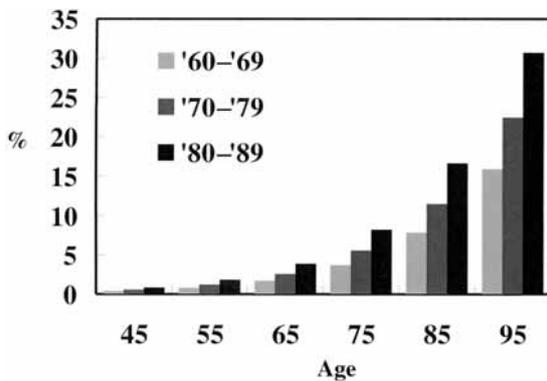


Figure 1 Prevalence of atrial fibrillation.

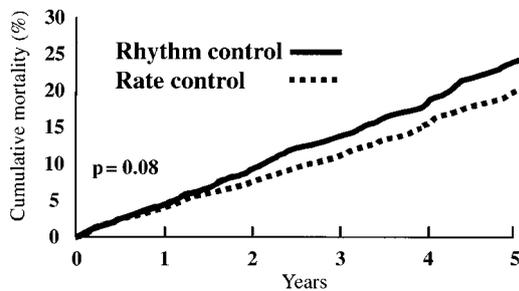


Figure 2 Results of AFFIRM study.

果(アウトカム)により影響をもたらすとは限らないということを示した。当然のことながら、これらの臨床試験のメタアナリシスにおいても、生命予後および脳卒中という2つの観点からみた場合、洞調律維持と心拍数コントロールのいずれも同等に有効であると結論づけられている。

### 心房細動の非薬物療法

近年になり心房細動に対する非薬物療法の発展も著しい。最近、心房細動の発生源となる肺静脈アブレーションの治療効果も種々報告され、副作用回避と有効性確保を行う努力が進んでいる。このような現状で、非薬物療法も薬物療法と並んで心房細動治療のとりうるオプションであるが、カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術の方法自体が進歩している現在、その適応を明らかにすることは難しい。現状での特殊施設では、1年以内のfollow-upで成功率62~90%、再発率25~40%と、幅の広い数字が報告されている<sup>7)</sup>。副

Table 1 Predicted annual stroke rates

High risk	Intermediate risk	Low risk
Age >75	Age 65-75	Age < 65
History of HT	DM	No risk factors
LV dysfunction	CAD	
Intermediate risk > 1	Thyrotoxicosis	
4-5%	2%	< 1%

作用としては、最大11%のタンポナーデ、最大8%の脳梗塞、5~20%の肺静脈狭窄が報告されているが、経験のある施設での合併症としても2~3%とする報告が多い。このようなことから、心房細動に対する肺静脈カテーテルアブレーションは他の不整脈におけるカテーテルアブレーションとは異なる位置づけと考えたうえで、患者にリスクとメリットを提示し、インフォームドコンセントを得る必要がある。

### 生命予後の確保：血栓塞栓症の予防

現在得られているエビデンスから考えた場合、生命予後の観点から脳梗塞予防を、QOLの観点から洞調律維持か心拍数コントロールを選択するという考え方が基本になると考えざるを得ない。

#### (1) 血栓塞栓予防の適応

心房細動に伴う心源性塞栓症予防に関するエビデンスは集積している。Table 1に主な研究で同定されたリスクと各リスク群における年間脳梗塞発症率を示した<sup>8)</sup>。医学介入操作により、その副作用(出血)を含めた事故発症率を最小限度にしようとする血栓予防が必要である。

#### (2) 予防法の実際

心房細動の治療のうち、心源性塞栓症の予防の方法に関しては議論の余地がない。これはAFFIRM study、RACE studyの結果をみれば明らかである。一般的にワルファリンカリウム治療により70%の事故発生抑制があり、年間約1%の出血性イベントが発生する。一方、アスピリンには20%の事故発生抑制効果がある<sup>8)</sup>。この効果を考えれば、脳梗塞、一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)の既往のある症例および高リスク群ではワルファリンカリウムの適応である。

低リスク群では無治療もしくはアスピリンのみでよい。中等度リスク群は医療介入によるメリットとリスクに大きな差がなく、ワルファリンカリウムもしくはアスピリンを個々の症例で決定してよいことになる。なお、この考え方は心房細動のタイプ(発作性、慢性)にかかわらず実施する。

## QOL上昇の方法 その1: 洞調律維持

### (1) 洞調律維持の適応

心房細動により患者QOLが低下している場合、および心房細動により心不全がコントロールできない場合がその適応と考えられる。

### (2) 薬物療法と非薬物療法の選択

肺静脈アブレーションの現状では、疾病としてBrugada症候群における心房細動、社会的に特殊な危険性を有する職業などを除いて第一選択とはなりにくい。このことは2001年に発表されたACC/AHAのガイドラインにも書かれている<sup>8)</sup>。そのうえで、薬物療法に抵抗性で、患者が肺静脈アブレーションの有するリスクを享受しチャレンジできるという同意が得られる場合には適応と考えられる。一般的には70歳を超えると副作用発現率が上昇することが知られており、70歳以下で抗不整脈薬抵抗性かつQOLの損なわれている患者が適応と考えられる。一方で、最近では心不全症例においても、特発性心房細動と同等の成功率が得られたという報告もあり<sup>9)</sup>、必ずしも基礎心疾患や心不全の存在が禁忌ではないと考えられる。

### (3) 薬剤選択とその使い方

心房細動発作は終日一様に生じるわけではなく、そこにはある一定の概日リズムが観察され、この特徴を抗不整脈薬選択に生かすことができる。

若年者では、食後や夜間にその発作が多く、心房細動発作の発症・維持に副交感神経緊張が関与する可能性が高い。したがって若年者群では、抗コリン作用を持つ薬剤、あるいはアセチルコリン感受性Kチャンネルを直接ブロックする薬剤を第一選択とすることが望ましい。このような薬剤としては、disopyramide, cibenzoline, pirmenolが挙げられる。

逆に高齢者では細動開始の概日リズムは若年者と異なり昼間優位であり、交感神経緊張が関与している可

能性があるが、β遮断薬単剤でコントロールすることは難しく、抗不整脈薬も必要になる。この場合、高齢者では副作用が出現しやすいことも考えて、選択的にイオンチャンネルを抑制する薬剤、かつ薬物代謝が複雑でない薬剤から選択することが望ましい。このような薬剤にpure Na channel blockerがあり、かつ腎排泄型のpilsicainideが挙げられる。効果がみられない場合は、副作用回避という側面から、多種のイオンチャンネル抑制作用による予期せぬ副作用の出現に注意しておく必要があり、単純な薬物から開始し、徐々にステップアップして、より複雑な薬物へと移行するという態度が求められる。あくまでも各抗不整脈薬はせいぜい50%の効果であり、完全な予防をめざして強力な抗不整脈薬を選択すると、予期せぬ副作用はより出現しやすくなる。あくまで患者のQOLを上昇させるという目的意識が重要である。

また、AFFIRM studyの層別解析によれば、心房細動患者の生命予後を改善する因子として洞調律であること、ワルファリンカリウムを服用していることが挙げられている一方で、生命予後を悪化させる因子として抗不整脈薬の使用が挙げられている<sup>10)</sup>。したがって、抗不整脈薬使用の際には洞調律が保たれていることが前提であり、漫然とした投与は避けなければならない。

### (4) 「心房細動によるリモデリング」に対する考慮: アップストリーム治療

心房細動は一旦成立すれば、この不整脈自体が心房細動を持続させやすくするという特性があり、「心房細動によるリモデリング」として広く知られるようになった。多くの抗不整脈薬効果が病態の進行に伴い減衰する理由もこのリモデリングにある。多くの基礎研究によりこの分子メカニズムが明らかになると同時に、またこの過程も病態により多様であることが報告されており、現状ではその単純な予防は困難であるといわざるを得ない。しかし、アップストリーム治療(イオンチャンネルなど電気生理を担う分子の制御を行っている、より上位の分子に対する治療)という概念は重要であり、高血圧治療、心不全治療など合併症の治療がまず重要であり、その際、β遮断薬やレニンアンギオテンシン系抑制薬剤を用いておくことにより心房細動管理がたやすくなるという可能性を覚えておく必要がある。

## QOL上昇の方法 その2：心拍数コントロール

### (1) 心拍数コントロールの適応

心房細動によるQOL低下(多くは運動時息切れ, 動悸)がみられた場合, 心房細動による心不全, 「頻脈誘発性心筋症」の発症が予測される場合, 心拍数コントロールの適応と考えられる。欧米のガイドラインでは<sup>8)</sup>, 安静時の心拍数が60~80/分, 軽度の運動で90~115/分の場合に, 心房細動心拍数がコントロールされているとしているので, これらの数値を大きく上回る場合には無症状であっても心拍数コントロールの適応ありと判断する。

### (2) 病態に基づく薬剤選択とその使い方

#### a) 基礎心疾患がない場合

従来は基礎心疾患がない場合にもdigoxinが多用される傾向にあった。しかし, digoxin単独では運動時の心拍数をコントロールできないことから, 欧米のガイドラインではCa拮抗薬,  $\beta$ 遮断薬を第一選択薬として重視している。

#### b) 心機能障害が存在する場合

心収縮力障害が存在する場合には, Ca拮抗薬,  $\beta$ 遮断薬ともに陰性変力作用があることから, 基礎心疾患がない場合とは正反対にdigoxinを第一選択として使用する。これらの患者では心不全による交感神経機能活性増加がその心拍数上昇の一因であることが多く, 利尿剤, 血管拡張剤などによる心不全治療も間接的に心拍数コントロールに寄与する。最近では心不全に対してその進行予防に $\beta$ 遮断薬が有効であるというエビデンスが得られていることから,  $\beta$ 遮断薬投与は積極的に考慮してよい。ただし, 用いる場合にはごく少量から開始し, 時間をかけて漸増する必要がある。

### まとめ

心房細動治療は, 各患者における心房細動に伴う多彩なリスクをエビデンスを基に個別的に生命予後, QOLの観点から考慮し, 放置した場合のリスクを上回るメリットをもたらす薬物治療, 非薬物治療の候補をさがし, その治療法自体に内在する新たなリスクを個別的に考え, さらに病状についての患者教育と治療法の説明を行い, 患者の治療に対する考え方

も考慮したうえで最終的な治療法を選択する, という方向性が王道といえる。まさに, EBMをいかに各個別の患者に適応するかが問われている。

### 文 献

- 1) Tsang TS, Petty GW, Barnes ME et al: The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**: 93-100.
- 2) Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*, 1986, **43**: 71-84.
- 3) Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*, 1989, **46**: 727-743.
- 4) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, **347**: 1825-1833.
- 5) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al: Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, **347**: 1834-1840.
- 6) Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al: STAF Investigators: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**: 1690-1696.
- 7) Cappato R, Calkins H, Chen SA et al: Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 2005, **111**: 1100-1105.
- 8) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al: ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. *Circulation*, 2001, **104**: 2118-2150.
- 9) Hsu LF, Jais P, Sanders P et al: Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004, **351**: 2373-2383.
- 10) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al: AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004, **109**: 1509-1513.

## Treatment Strategy of Atrial Fibrillation

Takeshi Yamashita

The Cardiovascular Institute

---

**Key words:** atrial fibrillation, AFFIRM study, antiarrhythmic drugs, stroke

After atrial fibrillation made its existence widely known during 1990s, it continues to gain even more attention in recent years. It prevails as the population ages. Plus, it poses as a high risk factor for cardiogenic embolism, thus continuing to have an impact on this aging population. In 2002, AFFIRM and RACE—controlled, randomized studies for arrhythmia—were published, opening a door to new treatment strategies. Rhythm-control and rate-control strategies revealed similar mortality and morbidity of patients with atrial fibrillation, whereas stroke prevention with anticoagulation therapy had the strongest impact. About the same time, catheter ablation for arrhythmia emerged although its indication remains to be determined because of rather frequent, serious adverse events. An increasing number of tools and devices in addition to evidence are expected to facilitate establishment of evidence-based strategies for treating atrial fibrillation.

(J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 171–175)