

## ●特別講演

## 心房細動の薬物＋非薬物療法

東京医科歯科大学循環器内科 平尾見三

## はじめに

心房細動は動悸などの自覚症状に留まらず心不全、脳動脈塞栓症につながる、ある意味侮りがたい不整脈である。事実Framingham Heart Studyによると、合併する背景心血管疾患を同等にして比較した心房細動(+)群の死亡率は、(-)群に比し性、年齢に関係なく1.5～1.9倍高い<sup>1)</sup>。

他の上室性頻脈は発生頻度が低くかつ薬物療法も比較的有用であり、またカテーテルアブレーション療法の成功率は90%以上と良好のため、その治療はおおむね容易である。一方、心房細動はより高頻度(60歳以上で2～3%の罹患率)で、その有効な治療法がまだまだ十分に確立されていないのが現状である。1997年、肺静脈の局所心房筋から発生する期外収縮をアブレーションすることで、心房細動の根治治療可能症例が存在するという報告が発端となり<sup>2)</sup>、以来、精力的にこの局所起源性心房細動に対す

る効率のよいアブレーション法が提唱、実施されてきた。

このようなアブレーション治療以外にもペーシング治療などの非薬物療法、新しい抗不整脈薬の登場および薬物/非薬物を組み合わせた治療法などが、この数年間に登場した。ここでは、心房細動の不整脈治療について概説する。

## 1 心房細動の病態生理(図1)

心房細動から心不全が起こるのは、頻脈と心房収縮機能消失からくる拡張期短縮による心拍出量の低下という血行動態の変化が原因である。それに加え、心房細動の持続によって、心房細動がより停止しがたいものになることが実験的に明らかにされてきた<sup>3)</sup>。すなわち、心房細動持続につれ心房筋膜電流の変化、その密度の低下に基づく有効不応期の短縮といった電気的リモデリングが起こる。その主因は細胞内Ca過負荷であると考えられている(過負荷の代償とし

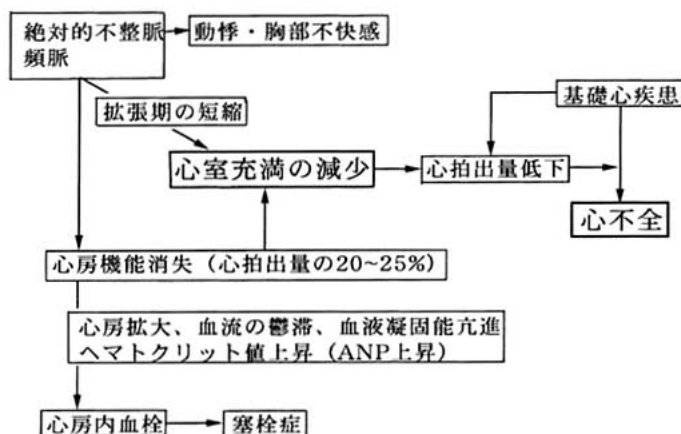


図1 心房細動の病態生理

てCa電流が低下し有効不応期が短縮する)。また、心房拡大/心房筋繊維化進展の解剖学的リモデリングが生じる<sup>4)</sup>。これらはおのおの、伝導速度低下とリエントリー面積増大などを招来しリエントリー性心房細動維持に働く。

## 2 薬物療法

心房細動が1～2年以内ならワーファリンを十分利かし経食道エコーで左房血栓がないことを確認後、電氣的除細動を試みる。それが成功しても1週間以内の再発が多い。1年後の洞調律維持率は、抗不整脈薬がない場合の2～4割に比べ抗不整脈薬投与の場合、クラスI群でも約5割とさほど有効でなく、最も強力なクラスIII群薬アミオダロンでさえ6～7割である。今後、心外副作用の少ないIII群薬 dofetilide などの新薬の登場が待たれる<sup>5)</sup>。

細動中のレートコントロールのみならず時にその予防にも使われる digitalis は、細胞内Ca増大作用がありリモデリング説では使用が憚られると予想されるが、臨床データでも細動の再発、維持の方向に働き使用は控えるべきかもしれない<sup>6)</sup>。一方、verapamil は実験的検討では心房細動に伴うリモデリング進行を抑え有効性が期待されたが<sup>7)</sup>、臨床研究では有用性は証明されていない<sup>8)</sup>。

## 3 除細動器

繰り返す心室細動/頻拍発作に対し、植え込み型除細動器の有用性は広く認められている。同様の発想で心房細動に対する植え込み型心房除細動器が開発されたのは不思議ではない。ようやく日常生活下に作動する設定での臨床経験(対象:105名の再発性症候性心房細動)が発表され、有効性(除細動効果90%)、安全性(VI誘発なし)よりその有用性が認められてきた<sup>9)</sup>。

## 4 心房ペーシング

心房細動の再発予防的治療の一つとして、心房内2部位ペーシング法が提唱されている。洞調律時のP波の幅が広い(P波>120ms)患者に

おいては、高位右房/冠静脈洞の2部位ペーシング法が心房細動の発生予防に有効と考えられる<sup>10,11)</sup>。

## 5 Ablate + Pace 療法

もはやいかなる治療によっても洞調律化しない慢性心房細動には心室レートコントロール治療が必要となる。digitalis, verapamil,  $\beta$ 遮断薬が房室結節伝導を抑制し繁用される。このような薬剤にも不応あるいは副作用などで使用不能時には、このAblate + Pace 療法が代替治療となる。慢性心房細動患者における薬物によるレートコントロール群とAblate + Pace 療法(VVIRペースメーカー使用)群の比較では、患者の症状改善にはA + P群が優れていたと報告されている<sup>12)</sup>。

ただ以前より、房室結節アブレーション後の突然死リスクが指摘されてきたが、Ablate + Pace 療法を実施した350例の約3年間の観察では、生存率は薬物治療群と同程度という報告が最近なされた<sup>13)</sup>。

## 6 アブレーション

心房細動に対するカテーテルアブレーションの主な報告を表1に抜粋した。心房細動の根治療法は線状焼灼を多用して外科的Maze法に準じた方法と、細動の不整脈起源としての肺静脈などにアプローチする方法である。前者は連続したブロックラインを両心房に引くことの困難さから現在ほとんど実施されてない。後者は肺静脈起源性に限定すれば歴史的には、a)肺静脈内の不整脈起源を同定してそれらをすべて焼灼する方法、b)標的となる肺静脈基部を全周性に焼灼する方法から現在は、肺静脈-左房間電気結合を消失させる目的のためc)肺静脈-左房間を連結する筋束を焼灼する方法や<sup>14)</sup>、d)肺静脈開口部を全周性に焼灼する方法<sup>15)</sup>に移っている。上記のa)b)の方法では再発率が高いほかに、焼灼後3ヵ月の間に肺静脈の狭窄が進行し、完成するとバルーン拡張術実施も効果が少ない重篤な状況(肺高血圧症)に陥る危険性があり、早

表1 心房細動に対するアブレーション

アブレーション法 (引用)	対 象			合併症		長期成績
	成功率	症例数	不整脈	発生率	complication	
房室ブロック作成術 (Proclemer et al. Am J Cardiol 1999)	100%	60	Paf : 24 Chr : 36	0%		
房室伝導修飾術 (Morady et al. J Am Coll Cardiol 1997)	81%	62	Paf : 16 Chr : 46	16%	AV block	73% : rate contr 8% : rapid rate
局所的アブレーション術 (Haissaguerre et al. N Engl J Med 1998)	88%	45	Paf : 45 69sites PV65, RA4, LA1			62% : no Af (8 mo)
右房内 Maze 術 (Gaita et al. Circulation 1998)	25%	16	Paf : 8 Persist : 8 (s/o vagal form)	0%		56% : no Af (drug -/+ : 4/5) (8 mo)
右房・左房 Maze 術 (Jais et al. Am J Cardiol 1999)	84% : SR (50% : Af -)	44	Paf : 44 Persist : 4	11% 1% 1% 1% 1%	pericard eff. pulm emboli. AMI TIA PV thromb.	57% : no Af 27% : improved 16% : failure (19 mo)
PV局所アブレーション術 (Gersteinfeld et al. J Cardio- vasc Electrophysiol 2001)	63%	48	Paf : 87% Persist : 13%	13% 3% 3% 3%	hematoma pneumonia ST elevation pericarditis	33% : SR 67% : recurrence
PV アイソレーション術 (Pappone et al. Circulation 2000)	64% (9/14Af)	26	Paf : 14 Persist : 12	4%	pericard eff.	85% : SR (62% : no AA, 23% : AA)

急に解決されるべき問題点である。現在、肺静脈入口部をバルーン越しに加温焼灼するシステムの開発が進んでおり成果が待たれる<sup>16)</sup>。

## 7 薬物+アブレーション

以前より心房細動患者に抗不整脈薬を投与した後は、しばしば心房粗動が発生し時に1:1房室伝導を呈することより、この粗動化は「副作用」的にとらえられてきた。1998年、Huangらは心房細動患者においてクラスIc群薬投与後に発生した心房粗動(Ic-flutter)は90%以上が峡部依存性心房粗動であり、峡部のアブレーション後、同じ薬の継続により細動も粗動も発生が著しく抑制されると報告した<sup>17)</sup>。以来、この薬物+アブレーションがいくつか追試され<sup>18~20)</sup>、

Ic-flutter 発生率は10~15%と報告されている。

われわれも純粋なNaチャンネルブロッカー、pilsicainideを心房細動群に投与後、その経過を観察し、粗動化例にはアブレーション実施+抗不整脈薬続行とする前向き検討を実施した。

図2に結果を示す。以前に粗動が経験されていない細動のみの83症例にpilsicainideを(一部例で途中で投与量を増量する方法をとった)投与したところ、12例において粗動化し、内10例に峡部へのアブレーションを実施した。アブレーション成功後、pilsicainide内服を続行した8例中全例で洞調律が維持され、内4例では平均11ヵ月後に一旦細動化するも他のクラスI群薬への変更により再度洞調律化した。

粗動化症例をいかに効率よくみつめるか？、

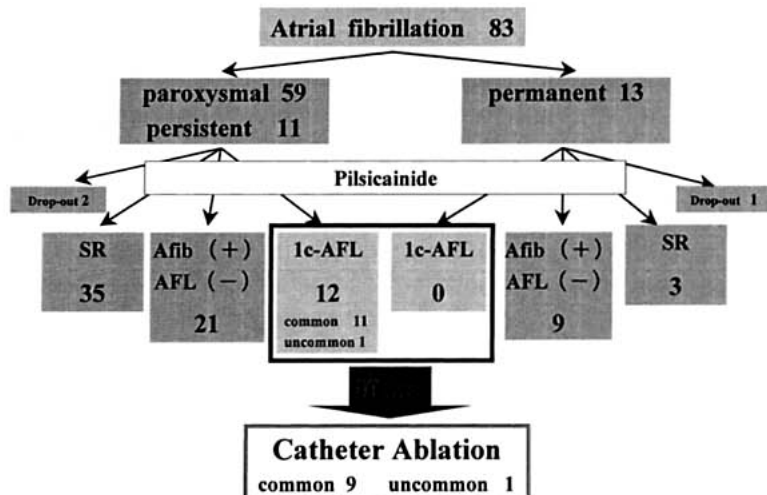


図 2 心房細動に対する pilsicainide 投与の効果

表 2 心房細動の治療：現在～将来

治療方針	治療対象	通常の治療法	症状 / 状況によっては有効な治療法	今後、広く臨床応用される可能性のある治療法
調律コントロール (rhythm control)	発作性心房細動	1. 発作予防薬投与 (常時) 2. 発作時除細動：電気的 / 薬物 (iv, po)	1. 予防的心房ペーシング (bi-atrial pacing) 2. 心房粗動アブレーション + 抗不整脈薬投与 3. Maze 手術	1. PV-LA 間：アイソレーション 1) PV-LA 接合部の輪状焼灼 2) PV-LA 接合部の部分焼灼 2. 植込み型心房除細動器 (atrioverter)
	慢性持続性心房細動	除細動 + 抗不整脈薬投与	1. 心房粗動アブレーション + 抗不整脈薬投与 2. Maze 手術	
心拍コントロール (rate control)	頻脈	薬物療法：ジギタリス, Ca 拮抗薬, β 遮断薬	1. 房室接合部アブレーション + ペースメーカー植込み 2. 房室伝導修飾術	
	徐脈	上記薬剤の中止 ペースメーカー植込み		

粗動化時の 1:1 房室伝導性頻拍のリスク、アブレーション成功後に洞調律維持には全例で抗不整脈薬が必須なのか？、洞調律維持の長期成績は？などの疑問は解決されてないが、試みられてよい治療法と考えられる。

まとめ

心房細動アブレーション治療法にみるようにつぎつぎと新しい方法が提唱されている。有用

で将来臨床応用されるものがある一方、特に合併症について記述が不十分な報告も散見されるので、臨床の一線では新治療法を導入する努力と同時に合併症を引き起さないように情報の取捨選択の必要があり留意すべきと考えられる。心房細動治療法は今後大きく変わっていく可能性が高いが、表 2 に現時点の心房細動治療法を (筆者の独断にて) まとめてみた。

## 文 献

- 1) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
- 2) Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
- 3) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- 4) Everett IV TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1454-60.
- 5) Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function. *Circulation* 2001;104:292-6.
- 6) Sticherling C, Oral H, Horrocks J, et al. Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation* 2000;102:2503-8.
- 7) Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997;95:1945-53.
- 8) Rammanna H, Elvan A, Wittkamp FHM, et al. Increased dispersion and shortened refractoriness caused by verapamil in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1403-7.
- 9) Daoud EG, Timmermans C, Fellows C, et al. Initial clinical experience with ambulatory use of an implantable atrial defibrillator for conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1407-13.
- 10) Leclercq JF, Sisti AD, Fiorello P, et al. Is dual site better than single site atrial pacing in the prevention of atrial fibrillation? *PACE* 2000;23:2101-7.
- 11) D'Almones R, Pavin D, Leclercq C, et al. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine-year experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1081-91.
- 12) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:953-60.
- 13) Cevher O, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of permanent in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-51.
- 14) Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB, et al. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:900-8.
- 15) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28.
- 16) Natale A, Pisano E, Shewchik J, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1879-82.
- 17) Huang DT, Monohan KM, Zimetbaum P, et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:462-9.
- 18) Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Radiofrequency ablation of "class Ic atrial flutter" in patients with resistant atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:785-7.
- 19) Schumacher B, Jung W, Lewalter T, et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class Ic antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:710-3.
- 20) Stabile G, De Simone A, Turco P, et al. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1639-44.