

● 特別講演

## 心房細動・新たな治療戦略

日本医科大学多摩永山病院 新 博 次

### はじめに

心房細動は、持続する頻脈性不整脈では最も頻度が高く、その頻度は年齢とともに増加する。わが国は、今後さらなる高齢化を迎える心房細動の頻度も増加が見込まれている。心房細動の発症により心房筋は電気的リモデリングをきたし、このことは心房細動のさらなる持続を容易にする。血行動態的に有効な心房収縮は欠如し、心房内血流速度の低下ならびに心房内皮障害の進行により心内血栓形成が助長される。この心内血栓は心原性脳梗塞を発症させ、脳梗塞タイプでは最も予後不良であり、ぜひ予防しなくてはならない合併症である。本稿では心房細動にかかる最近の話題を取り上げる。

### 1 抗不整脈薬による予防とアブレーション

これまで心房細動の洞調律維持に関しては The A4 Study<sup>1)</sup>に示されるように、心房細動の再発でみるとカテーテルアブレーションの優位性が信じられている。しかし、これらの臨床試験の対象は、抗不整脈薬が無効であった症例であり、抗不整脈薬で管理された症例が不利な状況下での比較であったといえる。最近、6カ月間に2回以上、持続が7日以内で自覚症状を有する、抗不整脈薬の使用経験がない心房細動症例を対象として、抗不整脈薬治療群、アブレーション群に分け再発を比較したところ、2年間のAF burden(途中経過時点で記録したホルター心電図で心房細動が記録された時間の割合)に差を認めなかったことが報告されている<sup>2)</sup>。しか

し、2年後の観察時期に洞調律であった症例はアブレーション群で多くみられたとしている。心房細動の治療における抗不整脈薬の存在意義を示した報告として注目したい。

### 2 心原性脳梗塞予防のためのリスク評価

最近、米国から CT ないし MRI を用いた画像構築により、左心耳の形態をタイプ別に分類し、左房内血栓の発症との関係をみた報告がなされた<sup>3)</sup>。複雑な構造であるカリフラワ型を呈する場合、血栓発症のリスクが高いようである。左心耳の形態学的な差異が血栓形成に寄与する可能性は想像できる範囲かもしれないが、今後、わが国でも左心耳の形態学的差異によるリスク評価が併せて施行されるようになれば、リスク評価の信頼性をさらに高めることができるかもしれない。また toropin I, NT-proBNP などのバイオマーカーが高値である場合では血栓塞栓症のリスクが高いことも報告されている<sup>4)</sup>。

心原性脳梗塞（心房細動に合併する塞栓症）のリスク評価法として CHADS<sub>2</sub>スコアが広く知られている<sup>5)</sup>。これは①うつ血性心不全(congestive heart failure), ②高血圧(hypertension), ③年齢(age) 75歳以上, ④糖尿病(DM), ⑤脳梗塞なし一過性脳虚血発作(stroke) の5個の危険因子をあげ、①～④は1ポイント、⑤を2ポイントとして合計6ポイントで評価する。この CHADS<sub>2</sub>スコアは、簡潔であることから、世界的に心房細動に合併する血栓塞栓症のリスク評価法として広く利用されている。しか

し、リスクが 1 ポイントでも 1.9%/年 のリスクがあり、以前はアスピリン使用が勧められていた。

2010 年欧州心臓病学会から低リスクをさらに分類すべく CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアを用いることが推奨された<sup>6)</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアは、CHADS<sub>2</sub>に V=vascular disease (心筋梗塞、末梢動脈疾患、大動脈プラーク), A=age (年齢 65~74), Sc=sex category (女性) を 1 ポイントで追加し、75 歳以上を 2 ポイントと重きをおいたスコアである。この CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアを用いると、スコア 0 では抗凝固療法なしでよいとされ、無治療で経過観察できる低リスク症例を抽出できることになる。しかし、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアでも 1 ポイントであれば新規抗凝固薬を含む経口抗凝固療法を考慮し、2 ポイント以上は抗凝固療法をすべき対象として位置づけられている。

### 3 J-RHYTHM Registry とわが国の抗凝固療法の現状

2009 年 1 月より日本心電学会主催の多施設共同調査研究として、外来で経過観察中の全心房細動症例を連続登録し、2 年間の経過観察をする J-RHYTHM Registry が開始された<sup>7,8)</sup>。この J-RHYTHM Registry では、外来診療にて経過観察しているすべての心房細動症例を対象とした。除外基準は、過去に心房細動があったが、1 年以上洞調律を維持しているとみなされる症例とした。primary endpoint は①TIA を含む症候性脳梗塞、②末梢動脈血栓塞栓症、③大出血、④全死亡である。

症例登録の地域差をなくす目的で、全国を 10 地区に分割し、地区の人口に比例し登録数を分配した<sup>2)</sup>。また、施設間の偏りを少なくする目的にて、各施設における登録数の上限を最大 100 症例と制限した<sup>7)</sup>。その結果、2009 年 1 月から同年 7 月末までに全国 158 施設から 7937 例が登録された。登録された症例の内訳は男性が 5468 症例 (平均年齢 68.6±10.0 歳)、女性が 2469 症例 (72.2±9.0 歳) と女性で高齢であつ

た<sup>8)</sup>。2011 年の 8 月に 2 年間の経過観察が終了し、解析が開始された。本調査研究の結果、わが国の抗凝固療法の現状はワルファリンを積極的に用いる傾向にあるが、INR は低値に管理する傾向がうかがわれた。2 年間の経過観察を終了し、梗塞の発症を抑え、出血を増加させない INR は 1.6~2.6 と推察された。詳細については今後発表される論文をご覧いただきたい。

### 4 新規抗凝固薬の登場

これまで経口抗凝固薬といえばワルファリンであったが、2011 年春には抗トロンビン薬のダビガトラン (商品名: プラザキサ)、2012 年 4 月には世界で初めての第 Xa 因子阻害薬リバーロキサバン (商品名: イグザレルト) が発売された。これらの新薬は、いずれも固定用量で、服薬後 2~3 時間で効果が得られ、血中半減期は約半日 (12 時間) という薬剤である。用量調節をしたワルファリン療法に優る効果を示し、頭蓋内出血の頻度を減少させる薬剤である。しかしながら腎排泄のため 75 歳以上の高齢者、50 kg 以下の低体重では出血性合併症が増加するとみられ、適切な用量調節が必要になると考えられている。2012 年に海外の専門家からの抗凝固薬の選択に際し参考となるレビューに詳細が述べられている<sup>9)</sup>。基本的には新規の薬剤は使いやすい反面、まだ用量調節した場合の効果と安全性が十分検証されていないことを配慮した対応となっている。表 1 にワルファリンの短所と新規抗凝固薬の短所を並べて記述し比較できるようにした。薬剤を選択するに際し参考にしていただければ幸いである。

### 5 抗凝固療法実施に際して

2012 年夏の欧州心臓病学会から、新規抗凝固薬を含めどのように薬剤選択を考えるかについてガイドラインの補足がなされた (図 1)<sup>10)</sup>。それによれば CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアで評価し、65 歳未満の孤立性心房細動 (背景疾患がない)、スコア 0 の場合は無治療で、スコア 1 以上では新規抗凝固薬 (ダビガトラン、リバーロキサバ

表 1 ワルファリンの短所・新規抗凝固薬の短所

| ワルファリンの短所は新規抗凝固薬の長所？       |                     |
|----------------------------|---------------------|
| INR の定期的なモニターが必要           | → モニター不要            |
| Slow onset and slow offset | → 短時間で効果が発現し半日で効果半減 |
| 食事・併用薬の制限あり                | → ほとんどなし            |
| 脳内出血の心配                    | → 合併頻度低下            |
| 新規抗凝固薬の短所？はワルファリンの長所？      |                     |
| 効果を反映しモニターできる指標がない         | → INR で管理できる        |
| 腎機能障害・高齢者への使用に注意           | → 使用可能              |
| 消化管出血のリスクあり                | → 特徴的な増加はない         |
| 薬価が高い                      | → 廉価である             |

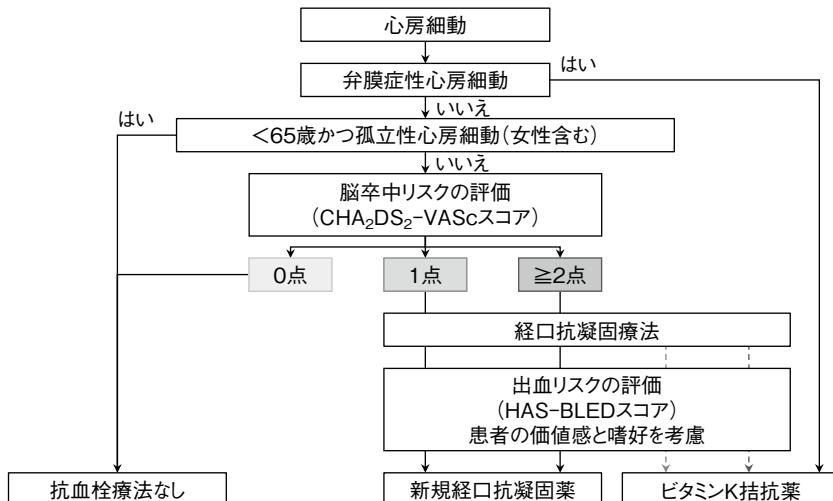


図 1 2012 年欧州心臓病学会による抗凝固薬の選び方 (文献 10 より引用)

(Copyright © 2012 Oxford University Press)

ン、アピキサバン)を使用し、状況によってはワルファリン(図1ではビタミンK拮抗薬)を使用することが推奨されている。すなわち、大規模臨床試験にてワルファリンに対し優越性が確認された新規経口抗凝固薬の使用を推奨し、これらが使用しにくい状況ではワルファリンといった選択を推奨している。そして抗凝固薬使用に際しては出血の合併症のリスクを HAS-BLED スコア<sup>11)</sup>を用いて評価することを勧めている。

## ま と め

心房細動の管理で重要な抗凝固療法に関する最新の話題を中心として、リスク評価では CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc、また出血性合併症のリスク評価 (HAS-BLED) をあわせて考慮することなど欧州心臓病学会の up-date を紹介した。

## 文 献

- Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. Circulation 2008;118:2498-

- 505.
- 2) Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367: 1587–95.
  - 3) Biase LD, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:531–8.
  - 4) Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. A randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;125: 1605–16.
  - 5) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for preventing stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
  - 6) European Heart Rhythm; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–420.
  - 7) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al; J-RHYTHM Registry Investigators. Investigation of optimal anti-coagulation strategy for stroke prevention in Japanese patients with atrial fibrillation—J RHYTHM Registry study design. *J Cardiol* 2011;57:95–7.
  - 8) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al; J-RHYTHM Registry Investigators. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: A report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011;75:1328–33.
  - 9) Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016–23.
  - 10) Camm AJ, Lip YH, Caterina RD, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
  - 11) Lip, GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173–80.