

## ● 特別講演

## この薬を使う理由

## —心房細動の薬物治療—

帝京大学溝口病院第四内科 村川 裕 二

## 1 AFと抗不整脈薬

本稿では心房細動(AF)に関わる薬物治療について概要を述べる。

## a) 抗不整脈薬の興亡

かつては抗不整脈薬がAFの唯一の治療選択であったが、いまではカテーテル・アブレーションが有効な治療手技となった。もとよりお互いに補完し合う治療法であり、優劣を競う間柄ではないように思われるが、PubMed上で「Atrial fibrillation & Antiarrhythmic drug」と「Atrial fibrillation & Catheter ablation」を検索すると、2000年代初頭になって数の上で並んだ(図1)。

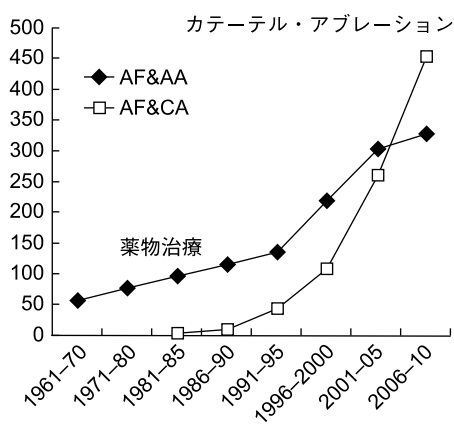


図1 AF治療に関する論文数

1年間の論文数を比較すると、2000年代初頭にカテーテル・アブレーションを扱った報告が薬物治療のものを越えている。

AA: 抗不整脈薬, CA: カテーテル・アブレーション

現在では遭遇する機会はほぼ皆無となったキニジンであるが、往時であっても消化器症状やキニジン失神という言葉に象徴される「使にくさ」のゆえに、あくまで専門医が用いるものであった。文献では取り上げられる頻度は低くはない。Ic群のプロパフェノンとフレカイニドはほぼ同等の頻度で出現している(図2)。ピルジカイニドについての報告は限られているが、臨床現場での有用性は高い。

アミオダロンあるいはソタロールを含む文献数は2000年までは同等に増加していたが、21世紀になりアミオダロンに関わる文献が増加し

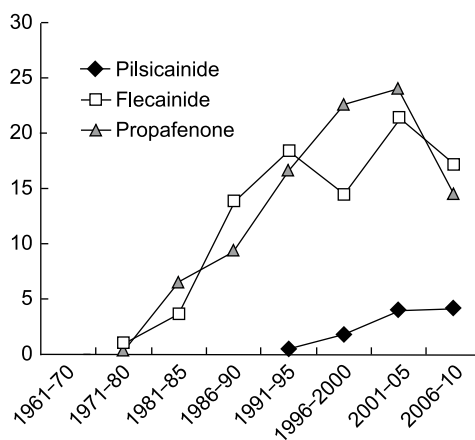


図2 AFの薬物治療に関する論文数: Ic群薬

Ic群抗不整脈薬に言及している論文数の比較。pilsicainideはほぼわが国からの報告に限られている。

Yuji Murakawa : The reason for using these medicines: pharmacotherapy of atrial fibrillation

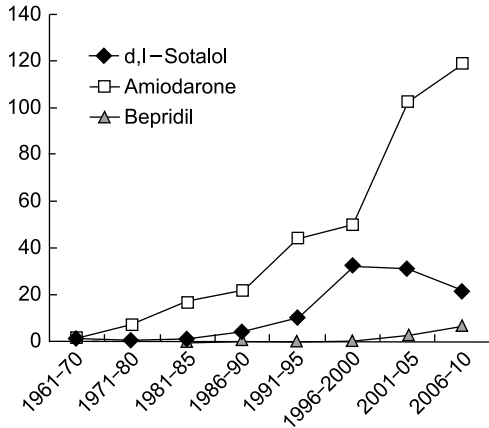


図3 AFの薬物治療に関する論文数

Ⅲ群抗不整脈薬と bepridil に言及している論文数を比較すると、sotalol を取り扱っているものが減少している。bepridil はわが国からの報告が多い。

ている(図3)。1990年頃までは、基礎と臨床における薬理作用の解明が試みられており、興奮伝導速度と不応期から不安定なリエントリーのサイズや同時に存在しているリエントリーの個数などが定量的に解析され、治療効果のメカニズムが検討された。

#### b) 新しい抗不整脈薬

心不全や器質的心筋障害があるときは、Ⅰ群薬は予後を悪化させる可能性がある。アミオダロンは合併症や使用経験の事情から、わが国では重篤な心室性不整脈や肥大型心筋症のAFに限定した使用が多い。新しい抗不整脈薬、dronedarone はアミオダロンから派生した薬剤であるが、副作用が少ない。ATHENA試験では発作性もしくは持続性になって間もない症例において、死亡数に差はないものの、入院頻度の低下が認められ、サブ解析では脳卒中も減らしていた。

一方、左室駆出分画35%以下の重篤な心不全患者を対象とした検討(ANDROMEDA試験)では、dronedarone が心不全を増悪する可能性が示唆され、慢性AF(permanent AF)への適応拡大を検討した臨床第Ⅲ相試験PALLASも中止された。こうして、dronedarone でも慢性AFに

投与し続けるという選択肢は考えにくくなった。現在、抗不整脈薬によるリズムコントロールは予後改善への寄与は大きいとは言いきく、抗凝固療法の裏付けなしには選択しにくい。

## 2 カテーテル・アブレーションと抗不整脈薬の比較試験

薬物治療とカテーテル・アブレーションを無作為に割り振ることは容易でなく、厳密な意味での比較試験は少ない。2010年に報告されたWilberらの試験<sup>1)</sup>では、エントリークライテリアをクリアした患者の多くが試験への参加に同意しておらず、比較的小さなトライアルになっている。結果として洞調律維持におけるカテーテル・アブレーションの優越性が認められたが、もともとカテーテル・アブレーションと抗不整脈薬は異なる位置にある治療法であり、優劣を無作為試験で定量化することは難しい。発作性上室頻拍や心房粗動では薬物治療を行わずに、カテーテル・アブレーションを試みるのが少なくない(図4)<sup>2)</sup>。一方、AFでは多くの症例が薬物治療を経験している。最近でも、3/4は抗不整脈薬の使用経験があると推測する。

Ⅰ群薬の陰性変力作用は心機能に問題のある症例での使用を妨げるが、発作性AFは慢性AFや発症間もないAFと比べ、器質的背景が乏しい患者が多く(図5)<sup>3)</sup>、今後も抗不整脈薬の役割は小さくないと思われる。カテーテル・アブレーション直後は抗不整脈薬の使用頻度が高い。アブレーション施行直後に用いられる抗不整脈薬はⅠc群薬とベプリジルが多い(図6)。発作性か持続性かも選択に影響し、持続性から長期持続性になるにつれて、ベプリジルおよびアミオダロンが多く選択されている。

## 3 レートコントロールのあり方

さまざまな臨床試験はAF治療の基本的な考え方を変えた。AFFIRM試験<sup>4)</sup>はレートコントロールとリズムコントロールの優劣についてベースとなる知見をもたらし、RACEⅡ試験<sup>5)</sup>は慢性AFのレートコントロールに指針を与え

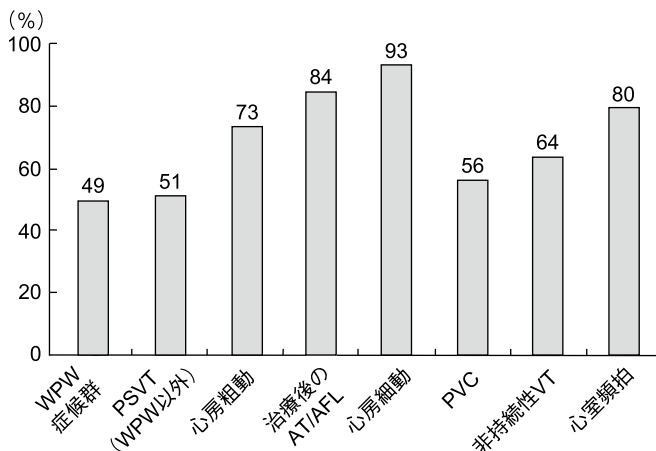


図4 カテーテル・アブレーション症例の抗不整脈薬治療

それぞれの不整脈について何らかの抗不整脈薬治療が行われた症例の割合を比較している。  
(文献2 Murakawa Y, et al. J Arrhythmia 2012;28;122-6.)

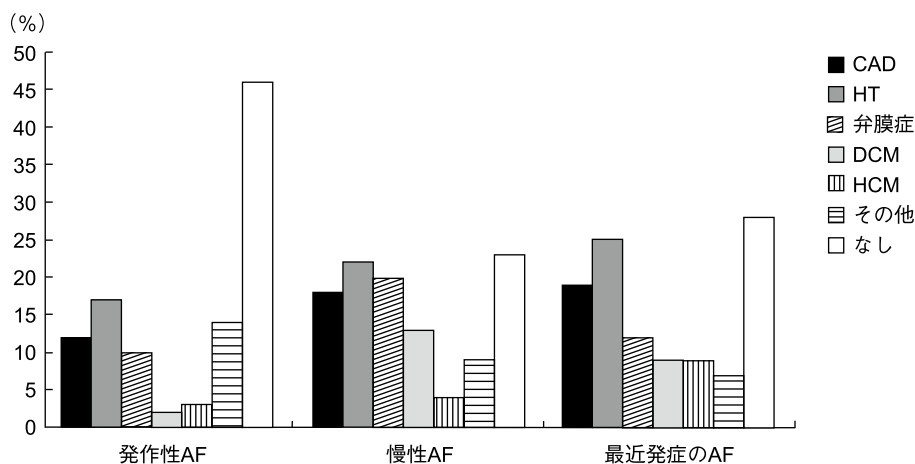


図5 AFのタイプと背景疾患

基礎疾患を欠くAFは発症間もない患者群では3割程度であるが、発作性AF全体では5割近くを占める。  
CAD：冠動脈疾患，HT：高血圧，DCM：拡張型心筋症，HCM：肥大型心筋症(文献3より)

Copyright © 1999 American Heart Association, Inc. / Wolters Kluwer Health

ている。リズムコントロールとレートコントロールの差異については、RACE, AFFIRM, HOT-CAFEなどの試験を経て、後者も現実的選択であることが明らかとなった。

RACE IIでは、レートコントロールを厳格に行うことが予後を改善するか否か、基本的な疑問について検討された。緩やかなコントロール

(lenient rate control)群では安静時心拍数110/分未満、厳格なコントロール群では安静時<80/分と中等度の運動時<110/分を目指している。心血管イベントは緩やかなコントロールでも劣ることはなく、むしろ厳格なコントロール群よりも良好な結果を示している。房室伝導抑制に用いられた薬剤は厳格コントロール

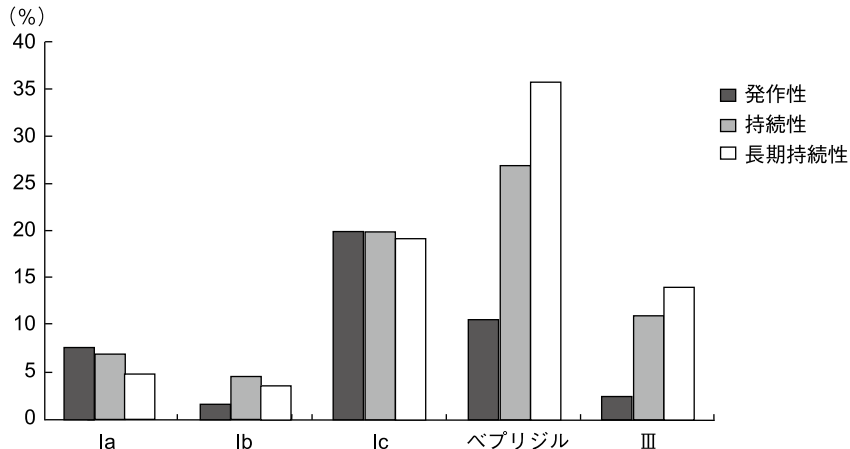


図6 AFのカテーテル・アブレーション後の薬物治療

カテーテル・アブレーション施行症例の退院時の薬物治療を比較すると、持続性と長期持続性でベプリジルとアミオダロンとの投与が多い。

群に多く、副作用発生率も高かった。

着目すべきことは、症状についても差がなかったことである。当初は緩やかなレートコントロール群のほうに動悸などの症状が多かったが、時間とともに差は少なくなっている。自覚症状が乏しければ若干心室レートが高くて、許容しうることになる。

#### 4 抗凝固療法

##### a) ワルファリン

米国での調査によれば、1999年から2003年にかけてワルファリンはAF患者の37%に用いられていた。血栓塞栓症のリスクを欠く症例が半数を越えるとは考えにくく、抗凝固療法の適応があってもワルファリンが用いられていない症例が少なくなかったことを示唆している。

臨床試験において血栓塞栓症の予防には、ワルファリンが抗血小板薬に優ることが示された。ACTIVE-W試験<sup>6)</sup>ではクロピドグレルとアスピリン併用群とワルファリンとの比較が行われているが、この抗血小板薬併用でも抗凝固療法には劣った。ただし、ワルファリンの優越性はPT-INRが適切にコントロールされているときにのみ得られるものであり、TTR(time in therapeutic range)が不十分なら、ワルファリン

のメリットは小さい。現在、適切な抗凝固治療がAF患者の予後を改善するというコンセンサスが確立され、新規抗凝固薬の出現により抗凝固療法はいつそう拡大するものと思われる。

##### b) 直接トロンビン阻害薬とXa阻害薬

ビタミンK依存性凝固因子である第II、VII、IX、X因子はビタミンKの存在下にGLA(γカルボキシグルタミン酸)残基へとカルボキシル化されて機能を発揮する。ワルファリンの投与早期には、半減期の短い第VII因子、および凝固抑制的な作用を持つprotein S、protein Cのみを減少させて、むしろ凝固促進的に働く時期が出現する危険性が指摘されている。新規抗凝固薬はいずれも凝固カスケードの下流の因子を阻害するが、リスクを逆に高くする現象は指摘されていない。

2011年8月に日本循環器学会から「AFにおける抗血栓療法に関する緊急ステートメント」が発表された。新規抗凝固薬であるダビガトランの上市に伴い、抗凝固療法の適応を拡大する意図を持つものである。さらに、2014年初頭に発表されたガイドラインでは新規抗凝固薬をCHADS<sub>2</sub>スコアの低い症例への使用も勧めている。

ワルファリンによって良好にコントロール

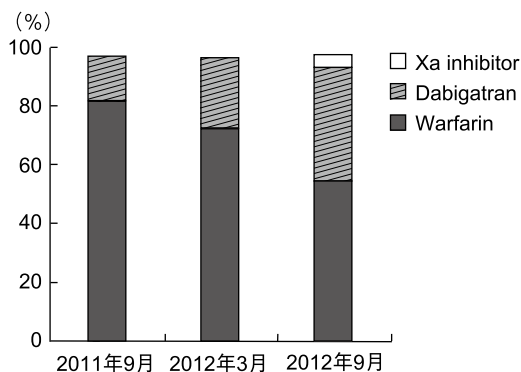


図7 AFのカテーテル・アブレーション後の抗凝固治療

カテーテル・アブレーション施行症例の退院時の抗凝固薬。日本不整脈学会の調査(J-CARAF)による。

されている症例で、薬剤の変更を行うか否かについては、議論は収束していない。当初はワルファリン継続を支持する声が多かったが、新規抗凝固薬での頭蓋内出血の少なさが喧伝されるにつれ、継続を自明のこととは言いにくくなった。

図7はカテーテル・アブレーションが施行された患者での抗凝固療法を示している(日本不整脈学会調査J-CARAF)。アブレーション直後は抗凝固療法がほとんどの症例で行われるが、次第に新規抗凝固薬の役割が拡大していることがうかがわれる。

## 5 アップストリームからの薬物治療

狭義の抗不整脈薬による洞調律維持効果に限界が大きいことが周知されるにつれて、レニン・アンジオテンシン抑制薬によるアップストリーム治療の役割に期待が寄せられた。しかし、GISSI-AF試験<sup>7)</sup>ではARBのバルサルタンにAF再発抑制効果は確認できなかった。わが国のJ-Rhythm II<sup>8)</sup>でもカンデサルタンとカルシ

ウム拮抗薬にAF発症頻度の差を認めなかった。しかし、高血圧がAFの発生率を高め、さらに血栓塞栓症のリスクを高めることから、何らかの降圧治療が長期的にはAF発生を促す悪循環を回避させることは期待される。長期的な視点での基礎疾患の治療は常に意味のあるアップストリーム治療であると考えられる。

以上、AFの薬物治療について概要を述べた。

## 文 献

- 1) Wilber DJ, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
- 2) Murakawa Y, et al. A brief report on the nationwide survey of catheter ablation in Japan/the Japanese Catheter Ablation Registry(JCAR). *J Arrhythmia* 2012;28:122-6.
- 3) Lévy S, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99:3028-35.
- 4) Wyse DG, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- 5) Van Gelder IC, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
- 6) ACTIVE writing group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events(ACTIVE W); a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- 7) GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:1606-17.
- 8) Yamashita T, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension(J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;13:473-9.

(Therapeutic Research vol. 35 no. 7 2014. p.662-6 に掲載)