

- 2) シンビット注 1回 0.15-0.3 mg/kg 5分間で静注、その後 0.1-0.4 mg/kg/時で持続静注
- 3) キシロカイン注 1回 50 mg 2分で投与。効果があれば、1-2 mg/分の維持投与

2. 器質的背景が乏しいPVC

【R 処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) メインテート錠 (5 mg) 1回1錠 1日1回 ⑩
- 2) ワソラン錠 (40 mg) 1回1錠 1日3回 ⑩

3. 器質的背景はないが、β遮断薬やワソランが無効なとき

【R 処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) メキシチールカプセル (100 mg) 1回1カプセル 1日3回 ⑩
- 2) サンリズムカプセル (50 mg) 1回1カプセル 1日3回 ⑩
- 3) タンボコール錠 (100 mg) 1回1錠 1日2回
- 4) シベノール錠 (100 mg) 1回1錠 1日3回
- 5) ピメノールカプセル (100 mg) 1回1カプセル 1日2回

PVCが頻発し、症状が強いつきや心機能への負担となると、高周波カテーテル心筋焼灼術がよい適応となる。技術的に異所性興奮部位の同定の精度が高くなり、根治が期待できる。若年者においては薬物治療よりも優れた選択肢である。

スモダン、アンカロンは、ニューキノロン系抗菌薬であるアベロックスとの併用により重篤なQT延長をきたすことがあるため併用禁忌である。

上室性頻拍・心房粗動

supraventricular tachycardia and atrial flutter

草野研吾 国立循環器病研究センター・心臓血管内科部長 (大阪)

1 上室性頻拍

病態と診断

- ・上室性とは、洞結節、心房、房室接合部を指し、これらの部位から頻拍が発生する場合や、これらの部位が頻拍回路の維持に関与する場合を上室性頻拍と定義する。したがって、①房室回帰性頻拍、②房室結節回帰性頻拍、③接合部頻拍、④心房頻拍、⑤心房粗動、⑥心房細動が該当する。
- ・欧米では上室性期外収縮を除くこれらすべてを上室性頻拍と分類している専門家が多いが、わが国では上室性頻拍を心房興奮頻度 120-250/分の狭義の頻拍ととらえ、心房粗動や心房細動と区別してよぶことが一般的である。
- ・このなかで、突然始まり突然停止する規則的な上室性頻拍①-③を PSVT (paroxysmal supraventricular tachycardia) とよぶ。PSVT は心房粗動、心房細動を除いたなかでは、①房室結節回帰性頻拍と副伝導路を介した②房室回帰性頻拍の頻度が高いことが知られている。
- ・上室性頻拍は発作時の心房レートと頻拍時の心電図の特徴から long RP' 頻拍、反復性 (数拍の洞調律を挟んで上室性頻拍を繰り返す) などの呼称でよばれるものもある。

治療方針

PSVT は基礎心疾患を伴っていないことが多いので左室機能は正常のことが多く、頻拍でも血行動態が破綻するような重篤例になることは少ないとされているが、基礎心疾患合併例、複数の副伝導路を有する例、頻拍時のレートが速く (>200/分)、血圧低下や失神、前失神例ではカテーテル・アブレーションによる根治が望ましい。以下、PSVT 時の治療を示す。

1. 非薬物治療 患者の状態が安定している場合は、まず非薬物治療を試みる。迷走神経緊張による房室伝導抑制効果を期待して、バルサルバ法、嘔吐反射誘発が試みられる。眼球圧迫や頸動脈洞マッサージ

服薬指導・薬剤情報

小林道也

- ・β遮断薬 (メインテートなど) は、糖尿病患者においては血糖降下薬の作用増強ならびに低血糖症状 (頻脈、発汗など) をマスクするため、薬歴管理に際して糖尿病の有無の確認が必要である。
- ・シベノールやピメノール、リスモダンの重大な副作用として低血糖が知られており、低血糖症状が疑われたときはブドウ糖を投与するなどの対処が必要である。
- ・ワソランやアンカロンは、CYP3A4 などの代謝酵素や多剤排出蛋白である P-糖蛋白を阻害するため、アスペノンなど多くの薬物と相互作用を生じ、これら薬物の血中濃度を上昇させることがある。またグレープフルーツジュースの摂取により小腸でのワソランの代謝が阻害され、ワソランの血中濃度が上昇することがあるので注意が必要である。
- ・アンカロンの半減期は 19-53 日ときわめて長いので、休薬後も副作用や薬物相互作用が持続することがある。シベノールやピメノール、リ

も有効であるが、網膜剥離や脳血流低下への懸念から最近では推奨されていない。

2. 薬物療法（急性期） 上室性頻拍の発作の多くは房室結節を回路に含む房室結節回帰性あるいは房室回帰性頻拍であるので、房室結節伝導を抑制する薬物がまず使用される。気管支喘息がなければ、アデホス-L（ATP）急速静注を行う。アデホス-Lは心機能抑制がなく、すぐに代謝されるため繰り返し使用できるという利点があるが、喘息の場合や、既往が不明な場合は、ベラパミル（ワソラン）の緩徐静注が試みられる。房室回帰性頻拍の場合、副伝導路はNaチャンネル遮断薬に感受性があるので、試みられる。

〔R 処方例〕 下記の薬剤を症状に応じて用いる。

- 1) アデホス-L注（20 mg） 1回 10-20 mg
ワンショットで急速静注（保外）
- 2) ワソラン注（5 mg） 1回 5-10 mg 5-10分かけて緩徐に静注
- 3) サンリズム注（50 mg） 1回 25-50 mg 生理食塩液または5%ブドウ糖液で希釈し5-15分かけて緩徐に静注
- 4) シベノール注（70 mg） 1回 35-70 mg 生理食塩液で希釈し5分かけて緩徐に静注
ワソラン、サンリズム、シベノールには心抑制があるので、これらの静注薬を使用する場合は、酸素、直流除細動、蘇生術が施せる準備をして臨むことが望ましい。また、複数の薬剤を安易に用いるべきではない。シベノールは緑内障患者には禁忌である。

3. 薬物療法（予防） 予防薬として経口薬が用いられるが、薬剤の副作用（QT延長、抗コリン作用、心抑制作用など）には十分注意して用いる。

〔R 処方例〕 下記のいずれかを用いる。または1)、2)を併用する。ただし、3)、4)は腎機能低下例では減量または使用を避ける。

- 1) ワソラン錠（40 mg） 1回 1-2錠 1日 3回 ㊦
- 2) メインテート錠（2.5・5.0 mg） 1回 1錠 1日 1回 ㊦
- 3) タンボコール錠（50・100 mg） 1回 1錠 1日 2回 ㊦
- 4) サンリズムカプセル（50 mg） 1回 1カプセル 1日 2回あるいは1日 3回 ㊦

4. 急を要する場合 血行動態的に急を要する場合は直流通電による除細動を施行する。鎮静後、50-100ジュールで通電を行う。

II 心房粗動

病態と診断

- ・心房粗動の分類はさまざまなものがあるが、古典的には、12誘導心電図における粗動波の特徴から通常型（II, III, aVFで鋸歯状の陰性F波）、非通常型（通常型以外）という分類が用いられるが、現在は、電気生理学的検査に基づいた機序、解剖所見、カテーテル・アブレーションを考慮したさまざまな分類・表現が用いられており、典型的（typical）、逆方向性典型的（reverse typical）、非典型的（atypical）、切開・瘢痕関連性心房頻拍（incisional macro-reentrant atrial tachycardia）という分類や、狭部依存性（isthmus dependent）などの表現を用いる場合もある。
- ・粗動レートは一般に250-350/分で、心室レートは房室伝導比で決定され2:1-4:1のことが多いが、1:1伝導となると、失神の原因となる。この場合、QRS波形は変行伝導を伴い幅広くなるため、心室頻拍との鑑別が必要となる。

治療方針

心房粗動はPSVTと異なり、抗不整脈薬による停止は難しいことが多い。したがって、急性期は房室伝導比を低下させる薬物が選択される。2:1伝導時は、上記PSVTと診断に迷うケースがあるため、房室伝導比の低下後の心電図記録が診断に役立つ場合がある。心房粗動を停止させる抗不整脈薬（Naチャンネル遮断薬）の投与の際には、心房細動の除細動に準じて、抗凝固療法が十分に行われていることが重要である。

1. 薬物治療（急性期）

〔R 処方例〕 下記のいずれか、あるいは併用する。

- 1) ワソラン注（5 mg） 1回 5-10 mg 5-10分かけて緩徐に静注
- 2) ジゴシン注（0.25 mg） 1回 0.25 mg 5分かけて緩徐に静注
- 3) サンリズム注（50 mg） 1回 25-50 mg 生理食塩液または5%ブドウ糖液で希釈し5-15分かけて緩徐に静注

2. 薬物治療（予防） 上室性頻拍および心房粗動の薬物治療（予防）は共通している。薬剤の副作用（QT延長、抗コリン作用、心抑制作用など）には十分注意して用いる。また、腎機能低下例では使用できない、あるいは減量が必要な場合があるため、注意する。

3. 急を要する場合 1:1伝導の場合や、低心機能例に合併して血行動態的に急を要する場合は、救命目的で直流通電による除細動を施行する。鎮静後に50-100ジュールで通電を行う。

A 根治療法

PSVT、心房粗動のいずれもカテーテル・アブレーションによる根治療法の成功率が大変高いので、症状の程度、頻度を勘案して根治療法に踏み切る。

患者説明のポイント

- ・頻度は低いが合併症を伴う侵襲的なものであることを説明する必要がある。職業（パイロットなど）によっては根治が必要なことがある。

心房細動

atrial fibrillation

池田隆徳 東邦大学教授・循環器内科学

治療のポイント

- ・心房細動の治療法には薬物治療とカテーテル・アブレーションがある。
- ・薬物治療の中心は心原性脳塞栓症を予防する抗血栓凝固療法である。
- ・症状の乏しい持続性心房細動に対してはレートコントロール療法が選択される。
- ・症状の強い発作性心房細動に対してはリズムコントロール療法が選択される。
- ・発作性で有症候性の心房細動はカテーテル・アブレーションのよい適応である。

病態と診断**A 病態**

- ・心房細動は、わが国の総人口の約1.0%にも及ぶ頻度の高い不整脈であり、加齢とともに増加し、80歳以上では5%の人が心房細動を有する。
- ・基礎疾患に伴って発症することが多く、高血圧、心不全、弁膜症、冠動脈疾患、呼吸器疾患、糖尿病、甲状腺機能亢進症、貧血などが基礎疾患として重要である。
- ・自律神経（交感神経と副交感神経のいずれも）の影響を受けやすい不整脈でもあり、孤立性に発症することも多い。
- ・心房細動は、肺静脈内から生じる群発性の自発興奮（心房期外収縮）がトリガーとなって発生することが多い。
- ・持続する心房細動のメカニズムはリエントリーであり、そのリエントリーが心房内を無秩序に巡回することで成立する。

B 診断

- ・心房細動患者では、自覚症状として脈の乱れ感を伴う動悸を訴えることが多いが、無症状のこともある。

- ・診断は心電図でなされ、RR間隔が絶対的に不規則になるのが特徴である。基線上に細かな振れ（細動波）を示すことが多い。
- ・心房細動は発作の持続時間と自然停止の有無によって分類され、発症し7日以内に自然停止する場合は「発作性心房細動」、7日以上持続し自然停止しなければ「持続性心房細動」、除細動が不成功あるいは実施なされなかったことにより、永久的に持続すれば「永続性（慢性）心房細動」とよばれる。
- ・安静時心拍数によって、頻脈性心房細動（>100/分）と徐脈性心房細動（<50/分）に分けられる。
- ・（経胸壁）心エコーは基礎心疾患の有無と左房の大きさを評価することにおいて有用であり、左房（短軸）径が45mmを超えると血栓形成のリスクが高まる。心房内血栓の有無の評価については、経食道心エコーを行う。

治療方針

心房細動はcommon diseaseであり、生活習慣の悪化で生じることもあるので、まずは生活指導を行う。医療が介入する本来の治療法としては、薬物療法と非薬物治療（主にカテーテル・アブレーション）がある。一般臨床においては薬物治療が選択されるが、その中心はいうまでもなく抗血栓凝固療法である。まずはその必要性を吟味し、次いでリズムコントロール療法あるいはレートコントロール療法のいずれかを選択する。どちらを選択するかについては、患者の自覚症状と生活の質（QOL）が参考になる。心房細動の基質を改善させるアップストリーム療法は、あくまでも補助的な治療にすぎない。

薬物による治療方針の決定には、日本循環器学会の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」が、カテーテル・アブレーションの適応決定には、同学会の「カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン」が参考になる（<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>）。

A 生活指導

心房細動は健常者においても生じる不整脈である。不眠、不摂生な生活、過度な飲酒などで自律神経活動のバランスが崩れたときに生じやすいので、不整脈発現の誘因となる行動を慎むように指導する。運動誘発性の場合は、激しい運動や負担の多い労作を控えるように指導する。高齢者では脱水、貧血、発熱が誘因となるので気をつけるように指導する。

B 薬物治療

1. 抗血栓凝固療法 心房細動では、心房内の血栓

特別講演 I

心拍コントロールのトレンド

国立循環器病研究センター 心臓血管内科
草野 研吾

心房細動 (AF) の治療方針として、1) 不整脈自体を停止させ洞調律を維持するリズムコントロールと、2) 心房細動のまま心室拍数を適切にコントロールするレートコントロール (心拍コントロール) の2種類が知られている。前者は、心房筋そのものを、後者は房室結節をターゲットとしたものである。この2つの治療は排他的ではなく、しばしば併用して行われ、特に頻脈性心房細動は心不全を増悪させるため、発作時の心拍コントロールは心房細動治療において抗凝固療法に次いで重要なことである。

心拍コントロールに関する近年の報告として、AFFIRM サブ解析では他の群の薬剤に比べ、β遮断薬が長期的に最も効果・安全性に優れていることが示され、また周術期においてもジルチアゼムに比べ術後の洞調律復帰を有意に促したことが示されており、最近β遮断薬を積極的に使用することが世界的な流れとなっている (図1)。

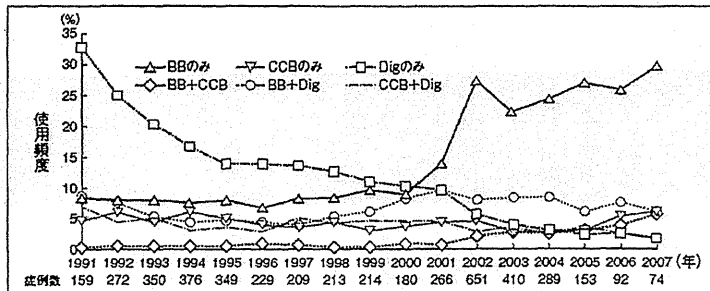
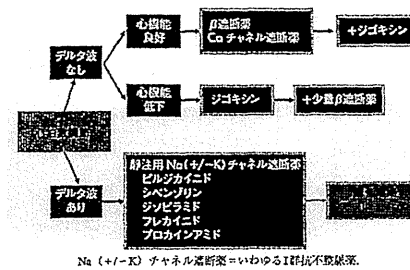


図1. CARAF 試験。近年になるにつれ、ジギタリス製剤の使用が激減し、β遮断薬の使用頻度が増加している。

この薬物の主な作用は交感神経β作用の抑制にあり、不整脈を悪化させる機能的因子を是正する。電気生理学的には、カテコラミンによって生じた活動電位4相の脱分極速度の増加を抑制し、撃発活動時のcAMP依存性Na電流、Ca電流を抑制する。さらに、カテコラミンで増大した不応期のばらつきを減少させると言われている。こうした作用により、心不全患者の予後を改善させる効果があることが報告されている。心房細動治療においては、リズムコントロール目的で使用したbepridil使用で増大した不応期のばらつきをβ遮断薬が抑制することが報告されている。これは、III群薬に併用した場合、副作用としてのTorsades de pointes (TdP)発生を抑制することに有利であり、房室伝導を抑制して心房細動のレートコントロール作用と合わせて抗不整脈薬によるTdP発生の抑制の点からも使用が勧められる。

我が国の心房細動ガイドライン2008をみると、まずデルタ波の有無で分け、デルタ波がない心機能良好例でβ遮断薬やCa拮抗薬が第一選択薬となり、心機能低下例ではジギタリスが第一選択でここに少量のβ遮断薬を加えることが示されている。一方、ESCのガイドライン2010では、生活習慣の活動性と基礎疾患の有無で薬剤を選択していることが特徴で、活動性が低い場合はジギタリス製剤を、活動性が高い場合は、基礎疾患がないまたは高血圧、心不全合併、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の3つに分けてそれぞれの推奨薬剤が書かれていることが特徴である(図2)。前述のように、レートコントロールで使用するジギタリス、Ca拮抗薬、β遮断薬の3種類の中でも、β遮断薬はAFFIRMのサブ解析でも、レートコントロールとして最も効果・安全性に優れていることが明らかとなり、禁忌がないかぎり、積極的に使用することが望まれよう。

心房細動ガイドライン 2008



ESC ガイドライン 2010

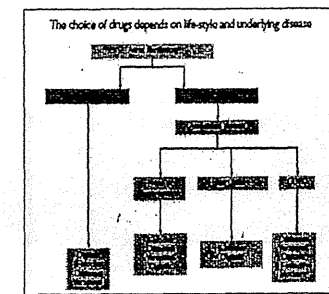


図2. 心拍コントロール治療 (ガイドライン比較)。

角田論文に対するEditorial Comment

—心室頻拍を合併しやすい肥大型心筋症の特徴と対策

草野研吾

国立循環器病研究センター心臓血管内科

肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy ; HCM)は予後良好な心疾患として知られているが、時として重症心室性不整脈から突然死にいたる「ぼっくり病」の1つとしても知られている。これまで、流出路狭窄の存在(一般には安静時30 mmHg以上の圧較差)、左室壁厚が30mm以上、突然死家族歴、運動誘発性心室性不整脈の出現、運動負荷時の血圧低下などさまざまな臨床的因子が突然死(=重症心室性不整脈)発生に関連していると報告されており、こうした症例に対しては突然死予防として、わが国では少ないが予防的な(1次予防としての)植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator ; ICD)が考慮されるとしている¹⁾。さらに、HCMの3.5~4.9%は拡張相HCMに移行し²⁾、その70~75%に心室頻拍を合併すると報告されており最重症例と考えられている。

今回、角田らは、持続性心室頻拍を繰り返した心室中部閉塞性肥大型心筋症(mid-ventricular obstruction hypertrophic cardiomyopathy ; MVOHCM)に対する示唆に富む症例を発表した。この症例報告には2つの重要な点が示唆されていると考える。まず第1に、HCMの中でも拡張相HCMではないが高頻度に重症心室性不整脈を呈する亜型として知られているものである。Maronらは、心尖部瘤を有するHCMの亜型では、平均4.1年の経過観察で43%になんらかの心イベントが発生していること、MRIを用いた検査でGd増強効果が瘤の部分に認められることなどを報告

している⁴⁾。今回の症例も、心電図波形から心尖部からの発生が強く疑われるため、Maronらが報告した症例と極めて類似したものと考えられる。近年、心内膜側からだけでなく心外膜からのアプローチによるカテーテルアブレーションが可能となっているが、当症例のようなケースでは、上記の理由で内膜側あるいは外膜側のみのカテーテルアブレーションのみでは心筋深部への焼灼が不十分となるため、頻拍根治が困難で外科的な治療が必要となることも報告されている⁵⁾。従来報告されている予防的ICD植え込みの対象となるような重症例に加えて、特に注意すべきphenotypeと考えられる。

第2の点として、アミオダロンのみではコントロールできなかった症例への β 遮断薬の追加投与効果である。OPTIC研究では、 β 遮断薬の著明なICDショック回数低減効果が報告されている⁶⁾。今回ランジオロールで急性期の不整脈コントロールを図り、その後ビソプロロールへ内服移行した点は臨床的に大変評価できる。残念ながら、患者の同意が得られずICD植え込みはできなかったが、14カ月間、不整脈の再発がないことは十分にこの薬剤コンビネーションの有効性を示していると考えられる。

文 献

- 1) 土居義典, 笠貫 宏, 川名正敏, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006年度合同研究班報告) 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン

- (2007年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_doi_h.pdf(cited 2013 Dec 05)
- 2) Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al : Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006 ; 114 : 216-225
 - 3) Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, et al : Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy : prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 1543-1550
 - 4) Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al : Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008 ; 118 : 1541-1549
 - 5) 村上正人, 永瀬 聡, 西井伸洋, ほか : 外科的アプローチによって根治しえた心外膜側起源リエントリー性心室頻拍の1例. *臨心臓電気生理* 2008 ; 31 : 199-208

心房細動の薬物療法を再考する

心房細動に対する低心機能例での抗不整脈薬を用いた洞調律維持療法の現状と再考

草野研吾

心機能低下に伴う心不全例では、心房細動(AF)は最も合併しやすい不整脈として知られている。こうした症例に対する不整脈治療は、以前はジギタリスを使用した心拍数調節(レートコントロール)が主流であったが、近年の薬物・非薬物治療の進歩によって、AFそのものに対する積極的な治療(リズムコントロール)が可能となっており、除細動を行って洞調律に戻しそれを維持するリズムコントロール治療と、AFのままで心拍数調節を行うレートコントロール治療と、どちらが臨床的に有益なのかが現在重要な課題のひとつとなっている。ここでは大規模試験の結果を紹介し、心機能低下を合併したAFに対する治療ストラテジーを考察する。

(心電図, 2014; 33: 449~457)

I. 緒言

高齢化社会を迎えた我が国では、心房細動(AF)は大変ありふれた不整脈であるが、心原性脳梗塞の原疾患として、近年その治療の重要性が増している。AFは基礎心疾患を有する例においては、重症度に応じた合併率の増加が古くから知られており、低心機能例ではAFが5倍多く発生している¹⁾、慢性化しやすくなる²⁾などが報告されている。したがって、AFは心機能低下がもたらす結果と考えられる。その一方で、AFの発生そのものが心ポンプ

機能を低下させ、心機能低下を惹起する原因となる可能性もあり、両者には大変密接な関係があることが知られている。実際、頻拍を伴ったAFの低心機能例を初診で見た場合に、頻拍誘発性心筋症による低心機能なのか、心機能低下例に生じた頻拍型AFなのかを鑑別することは困難なケースが多い。

II. 心房細動は心機能低下例の予後に影響するか？

血行動態の観点から、AFは心房収縮や房室同期性が欠如するだけでなく、心室レートの過度な上昇や神経ホルモン系の賦活化をきたすと推測される。低心機能例ではその影響が如実に現れるため、リズムコントロールがより重要であると考えられる。従来より、AFの存在は、心不全患者の予後をさらに悪化させるといわれており、心不全患者を対象にしたSOLVD試験(Studies of Left Ventricular

Keywords

- 抗不整脈薬
- 心房細動
- リズムコントロール
- 左室機能障害

国立循環器病研究センター心臓血管内科
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Dysfunction
Kengo FKusano

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 33 No. 5 2014

449

Dysfunction Prevention and treatment Trial)のサブ解析によるAFが全死亡(RR = 1.34), 心不全死(RR = 1.42)と関連するという報告³⁾(図1A)をはじめ, 様々な説^{4), 5)}がある. 一方で, AFの存在は, 心不全患者の予後には無関係とする報告(図1B)^{6)~8)}もあり, 低心機能例へのAF合併が直接予後に影響するか否かについては, 実際のところ一定の見解は得られていない.

Ⅲ. リズムコントロールとレートコントロールの大規模試験

AF自体を積極的に治療すべきか否か(リズムコントロール)を検討した前向き試験として, AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation), RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent Atrial Fibrillation), STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)などが知られており, 低心機能例ではAF-Congestive Heart Failure (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure trial: AF-CHF試験)とDIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide trial)のふたつがある.

AF-CHF試験⁹⁾(図2A)では, NYHA II~IV度で左室駆出率(LVEF) 35%以下の心不全患者を対象に行われ, 6時間以上あるいは10分以上にわたりAFが持続し, 電気的除細動の既往がある者が対象となった. リズムコントロールの治療として, 8割以上の患者に催不整脈作用の少ないアミオダロンが使用されたが, 結果として, 総死亡・虚血性脳血管障害などの一時エンドポイントにおいて有意差は認められなかった. リズムコントロールで洞調律を維持できた患者が少なかったことが, 結果に影響している可能性が示唆されたため, その後, 洞調律優位群とAF優位群でのサブ解析を行ったところ, 心血管死, 総死亡, 心不全の悪化については両者に差は認められなかった(図2B)¹⁰⁾.

DIAMOND試験では症候性の心不全例(NYHA III~IV度)について, dofetilide (遅延整流K⁺電流遮断薬であり, 陰性変力作用がない. 我が国では認可されていない)とプラセボとを比較した¹¹⁾. 18ヵ月(中央値)の追跡期間中の死亡率には差はなかったが(41% vs. 42%, 図3A), サブ解析で洞調律になった症例のみを抽出すると生命予後に有意差が生じたこと, さらにdofetilideで洞調律になった群ではプラセボに比べ総死亡の相対的減少が30%得られたことが報告されている(図3B)⁵⁾. 抗不整脈薬による洞調律化が死亡率を低下させたとする報告は, AFFIRM試験¹²⁾のサブ解析でも示されている. 多変量解析の結果では, 洞調律維持群で有意に死亡率が少なかったが, アミオダロンを中心とした抗不整脈薬使用により死亡率が上昇したことが報告されている(図4)¹³⁾. こうした結果により, 薬物の副作用と洞調律維持の効果が相殺されている可能性が考えられるため, 副作用の多い抗不整脈薬(I群薬やアミオダロン)を積極的に除外し抗凝固薬を内服することが重要であるとも解釈できる. 生命予後を改善させるための抗不整脈薬を用いた積極的なリズムコントロールは, 現時点では否定的と考えられる.

Ⅳ. 器質的心疾患を合併した心房細動に対する抗不整脈薬治療

AFが血行動態不安定な急性心不全を招いている場合は, 救命の観点から速やかにリズムコントロールを図らねばならない. しかし, 血行動態が安定しているとともに様々な基礎心疾患(冠動脈疾患, 心筋症, 弁膜症など)がある場合, I群薬による薬物治療はCAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)の結果はもちろん, 生命予後の観点からも, 選択されるべきでない. 実際, SPAF試験 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study)¹⁴⁾では, 器質的心疾患のある症例へのI群薬の使用が生存率を明らかに減少させ, 死亡率が6~8倍になったことが示されている(図5). こうしたことを受けて, 我が国のAF治療(薬物)ガイドライン(2013

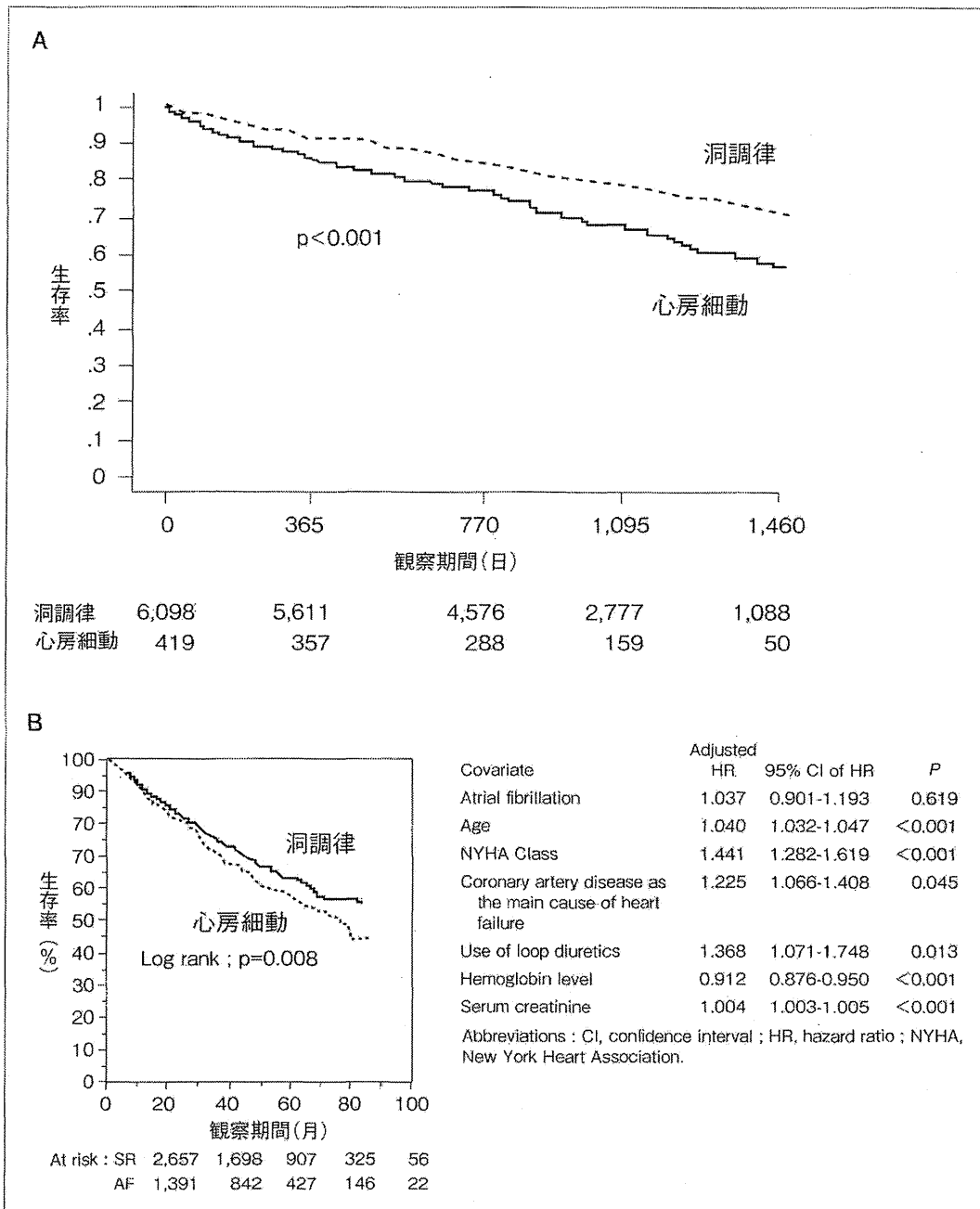


図1 心不全例における心房細動と生存率の関係

A : SOLVD 試験サブ解析：無症候性左室機能低下例に対するエナラプリルの効果を検討した試験のレトロスペクティブ解析にて、試験開始時の AF の存在は全死亡を有意に増加させていた。

[文献 3] より引用改変]

B : Tveit らの報告：4,048 人の心不全患者での検討では、単変量解析では AF の存在は死亡率上昇に関連していたが、多変量解析では心不全に対する適切な治療が行われていることを条件とすると、AF の存在は死亡率上昇に結びつかなかった(ハザード比 1.037)。

[文献 6] より引用改変]

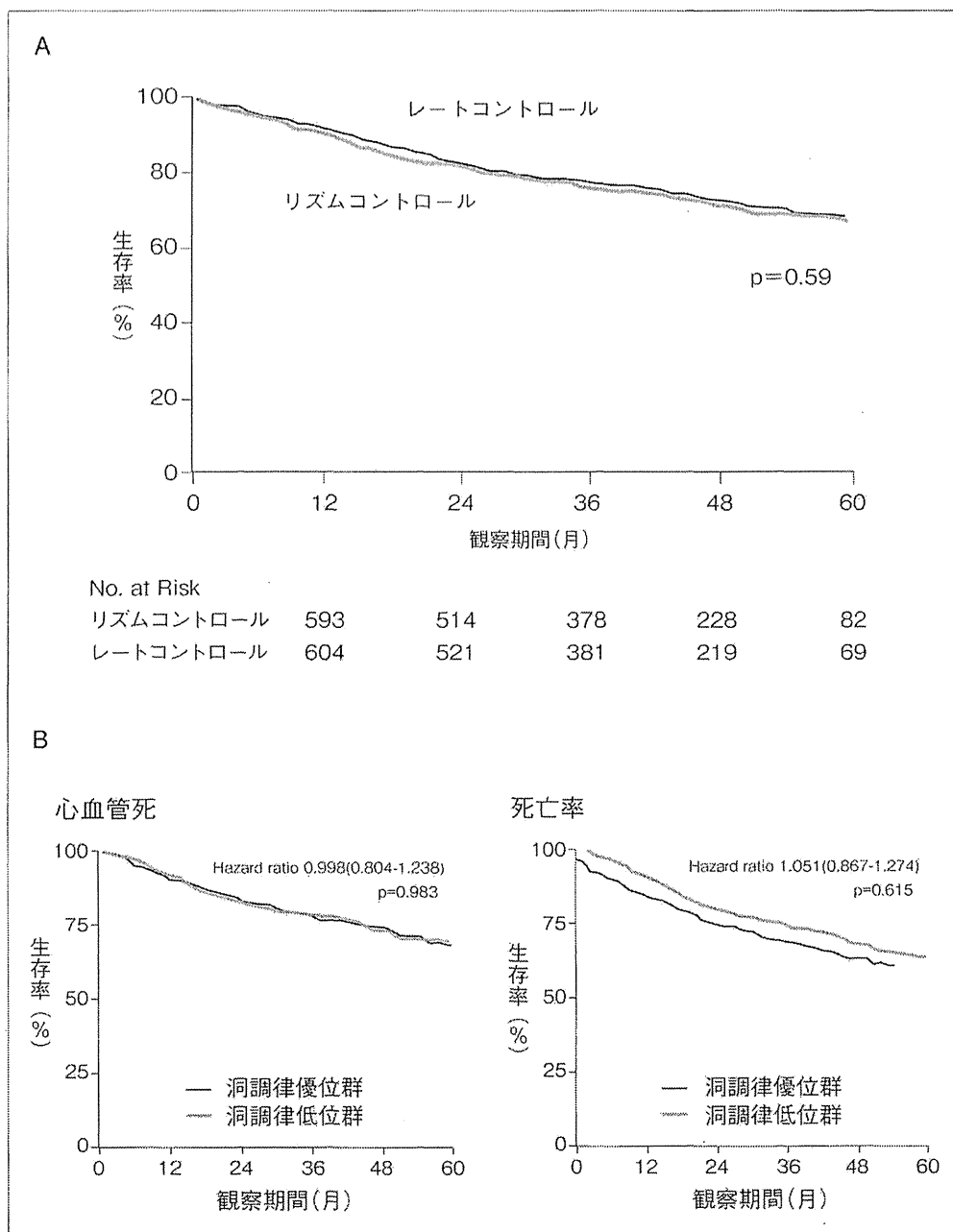


図2 心不全症例のリズムコントロールとレートコントロール治療と生存率
 A : AF-CHF 試験. 生存率はリズムコントロールとレートコントロールに違いを認めない.
 [文献9]より引用改変
 B : AF-CHF サブ解析. 洞調律を優位に維持した群と維持できなかった群での比較でも, 心血管死
 および総死亡率のいずれもリズムコントロールとレートコントロールに違いを認めなかった.
 [文献10]より引用改変

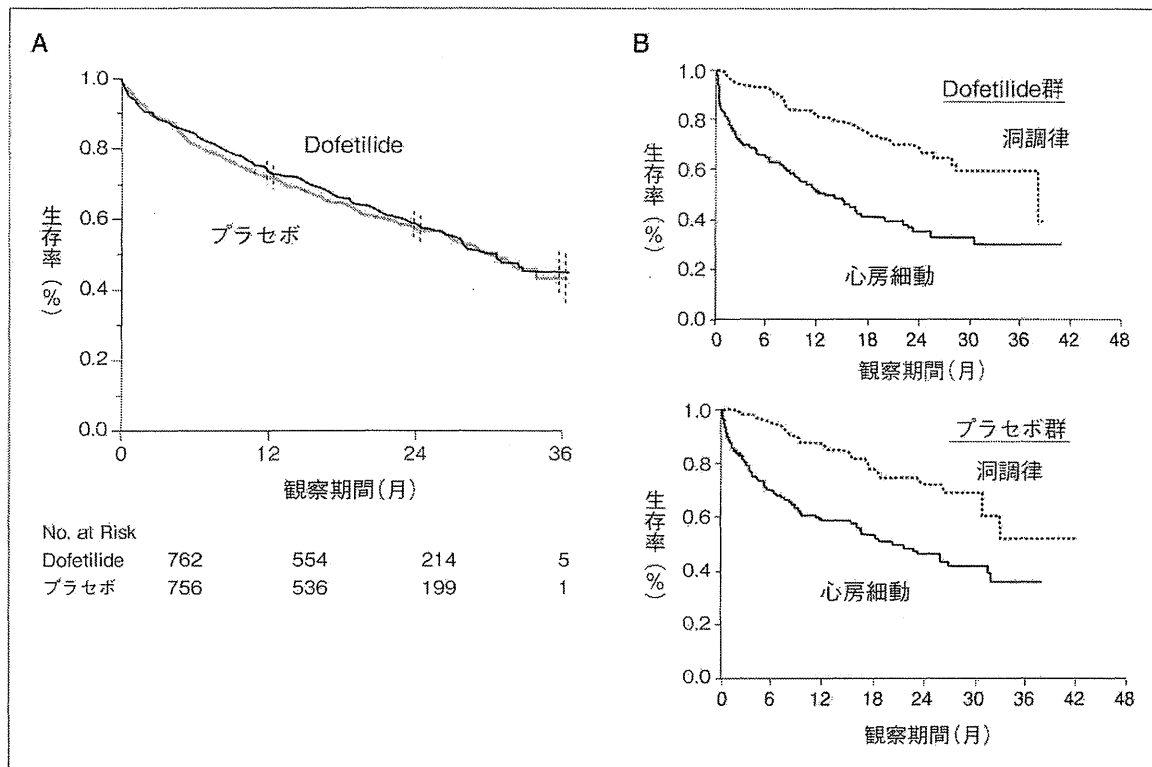


図3 DIAMOND試験

A: 全体では生存率に有意な差は認められなかった。

B: 洞調律になった群では有意に生存率が高い結果が得られ、特に dofetilideで洞調律化した群ではプラセボ群に比べ30%の相対的生存率上昇が得られた。

(文献5)より引用改変)

年改訂版)¹⁵⁾でも器質的心疾患(肥大心, 不全心, 虚血心)を有している症例でI群薬は使用されず, アミオダロンを中心としたIII群薬が選択されるようになってきている(図6)。

レートコントロールに用いる薬物としてβ遮断薬, Ca拮抗薬, ジギタリスが知られている。β遮断薬はカテコラミンによって生じた活動電位4相の脱分極速度の増加を, また撃発活動時のcAMP依存性Na⁺電流, Ca²⁺電流を抑制する。さらに, リエントリー性心室頻拍に対しては, カテコラミンで増大した不応期のばらつきを減少させるといわれている。このような作用により, β遮断薬は心不全患者を対象にした様々な試験において, 致命的な心室不整脈の発生を予防し, 予後を改善させる効果があることが報告されており^{16)~18)}, レートコントロール

に使用される第一選択薬となっている。Ca拮抗薬は, 術後のAFに対する有効性などが示されているものの, エビデンスレベルは低い。欧州心臓病学会(ESC)ガイドライン2010では, 生活活動性が高い患者に用いる薬剤としてβ遮断薬に次ぐ第二選択薬として位置付けられており, 閉塞性肺疾患(COPD)例においてのみ第一選択薬となっている。ジギタリスは, レートコントロール治療に従来より用いられてきた。しかし, この作用は迷走神経を賦活化して発揮されるため, 非代償性心不全や運動時, カテコラミン使用時などの迷走神経活動が低下している状態では, ジギタリス単独により心拍数を十分に抑制できないことが報告されている¹⁹⁾。また, ジギタリスは左室収縮不全患者の予後改善効果が見られないこと(DIG trial)²⁰⁾, AFFIRM試験のサブ解析で

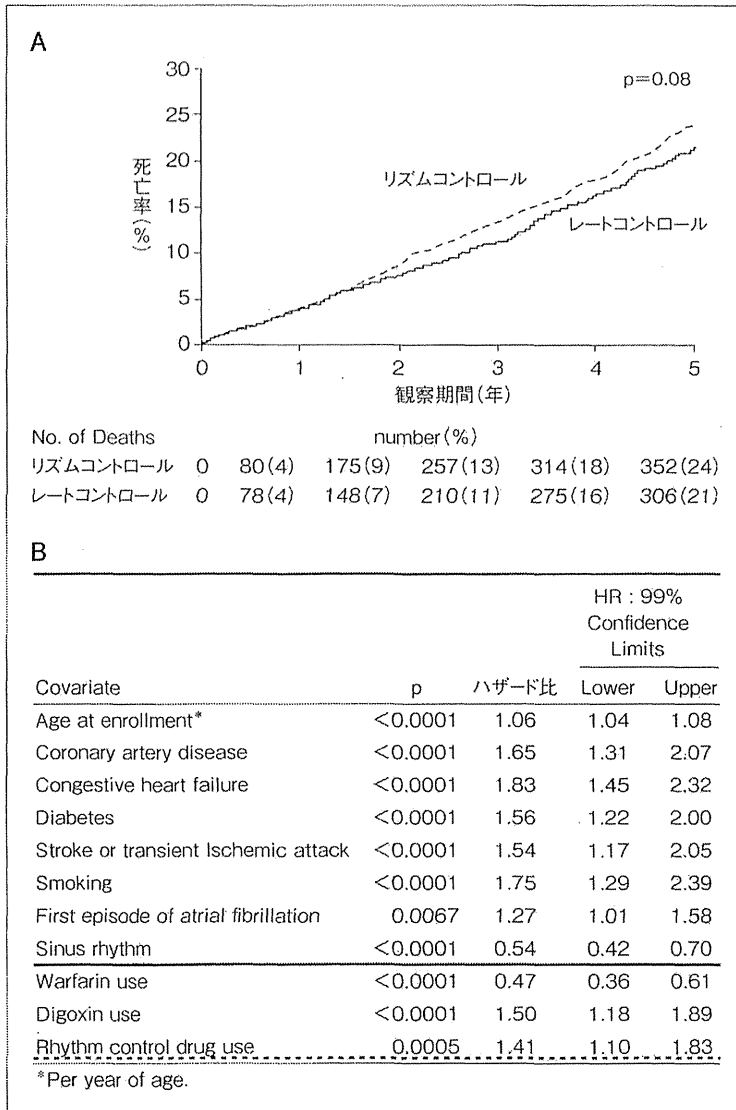


図4 AFFIRM試験

A : 本試験ではリズムコントロールとレートコントロールに有意差は認められなかった。

[文献12]より引用改変]

B : サブ解析では、洞調律化はハザード比が0.54と死亡率の低下が得られた(実線)が、アミオダロンを中心とした抗不整脈薬の使用はハザード比1.41と死亡率が上昇し、洞調律維持の効果を相殺していることが推察される。

[文献13]より引用改変]

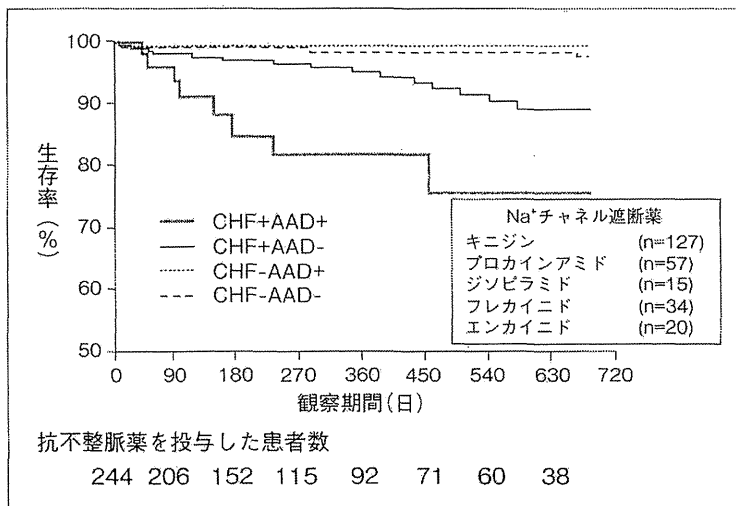


図5 SPAF サブ解析

I群薬を中心とした抗不整脈薬(AAD)使用は、心不全(CHF)がない症例では生存率に影響はないが、CHFがある症例では生存率が明らかに減少している。

[文献14]より引用改変]

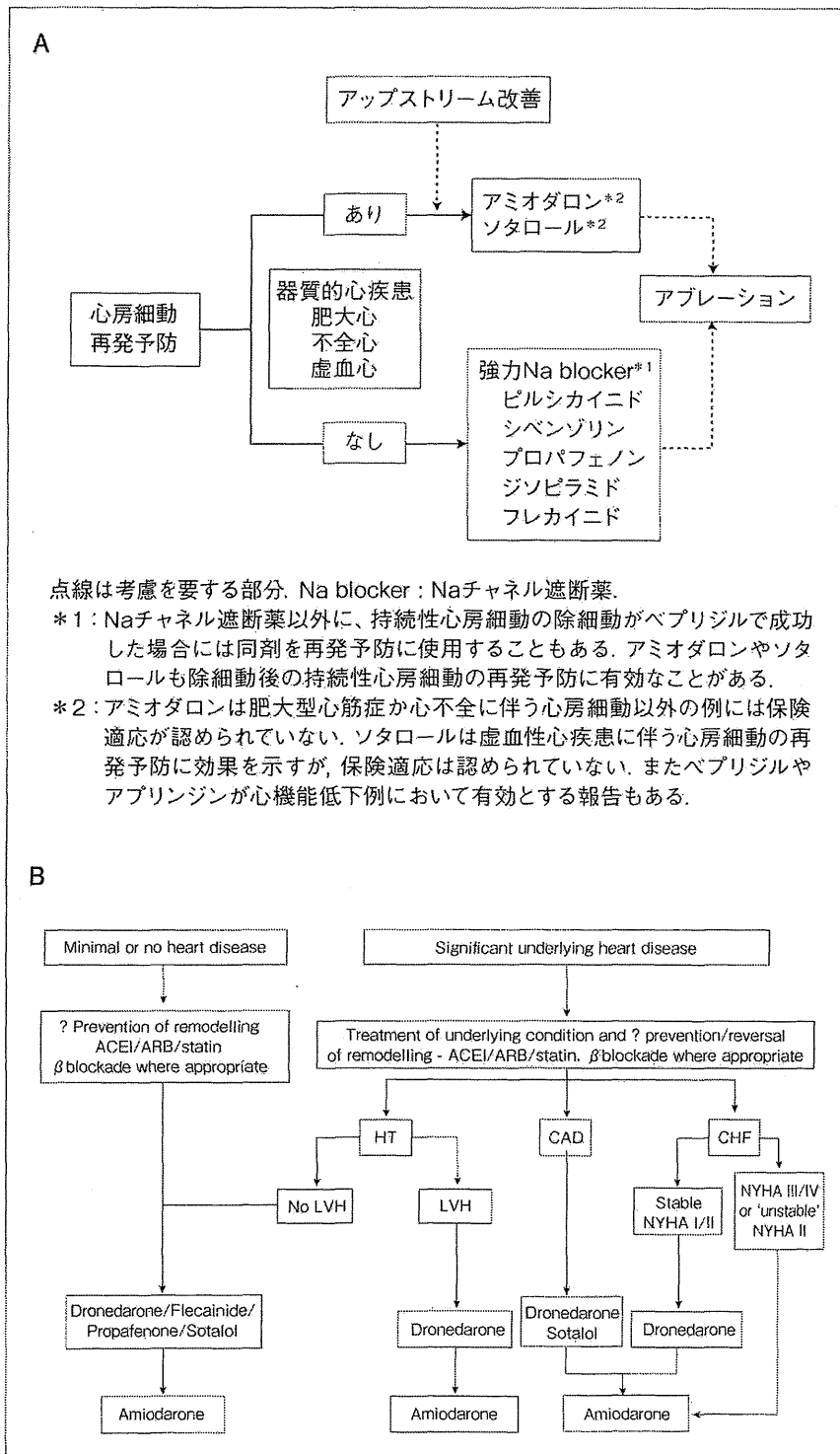


図6
心房細動に対する治療戦略
A : 心房細動の再発予防
〔循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告). 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2014年3月閲覧)〕
B : ESCガイドライン2010

ジギタリスの使用が予後の悪化と関連していたこと¹³⁾などが報告され、AFのレートコントロールとしての使用はβ遮断薬に置き換わってきている。ただし、心不全合併のAFにおいて、ジギタリスとカルベジロールの併用療法は、最大負荷時心拍数の減少効果、LVEF、自覚症状の改善がそれぞれの単独療法よりも良好であったことが示され²¹⁾、こうした患者では併用がすすめられる。また心不全例では、血中濃度が現在の治療域(0.5～1.5 ng/ml)で生命予後を悪化させるとの報告があるため、至適濃度を0.5～0.8 ng/mlにすることがすすめられている²²⁾。

器質的心疾患を合併した症例に対して、我が国のガイドラインではレートコントロールをまず十分にいき、除細動の併用を試みる場合には、Ⅲ群薬の使用をすすめている。同時に、基礎心疾患の治療や構造的・電気的リモデリング改善を目指したアップストリーム治療が重要であることが示されている。ESCガイドラインにおいては、除細動を目指す抗不整脈薬として、心肥大や軽度の心不全(NYHA I/Ⅱ)の場合はdronedaronを第一選択とし、冠動脈疾患の場合はさらにソタロールも第一選択になることが示され、これらが無効あるいは重度の心不全(NYHA Ⅲ/Ⅳ)の場合にアミオダロンが推奨されている。

我が国のガイドラインでは、孤立性および器質的心疾患合併のいずれの場合もベプリジルが使用可能である点がESCのそれと比べて大きく異なるが、投与によってQT延長からtorsades de pointes (TdP)が0.9%に生じているため、投薬の際には細心の注意が必要である²³⁾。また、それぞれの薬物の体内動態、特に代謝を理解し、肝障害、腎障害時の薬の使い方について熟知しておくことも重要である。

V. 結 語

大規模試験の結果を受け、現時点では低心機能例におけるAFに対する抗不整脈薬を用いた洞調律維持療法は、生命予後を改善させるものではないことを念頭におく必要がある。低心機能例における抗不整脈薬の使用は、自覚症状の有無、心不全の程度や治療の緊急性など様々な因子を考慮に入れて個々に判断すべきであろう。

〔文 献〕

- 1) Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ : Atrial fibrillation and ventricular dysfunction : a vicious electromechanical cycle. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2839～2843
- 2) Kato T, Yamashita T, Sagara K, Inuma H, Fu LT : Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J*, 2004 ; 68 : 568～572
- 3) Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW : Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction : a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 695～703
- 4) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN : Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation : observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1998 ; 98 : 2574～2579
- 5) Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C : Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function : a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 2001 ; 104 : 292～296
- 6) Tveit A, Flonaes B, Aaser E, Korneliussen K, Froland G, Gullestad L, Grundtvig M : No impact of atrial

- fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. *Clin Cardiol*, 2011 ; 34 : 537 ~ 542
- 7) Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN : The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-Heft VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993 ; 87(Suppl) : VII02 ~ VII10
 - 8) Mahoney P, Kimmel S, DeNotrio D, Wahl P, Loh E : Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol*, 1999 ; 83 : 1544 ~ 1547
 - 9) Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL : Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators : Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2667 ~ 2677
 - 10) Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D : AF-CHF Investigators : Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 1796 ~ 1802
 - 11) Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ : Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 857 ~ 865
 - 12) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD : 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
 - 13) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG : 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
 - 14) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG : Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 527 ~ 532
 - 15) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告) : 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) . [http : //www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf) (2014年3月閲覧)
 - 16) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet*, 1999 ; 353 : 9 ~ 13
 - 17) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999 ; 353 : 2001 ~ 2007
 - 18) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL ; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group : Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 1651 ~ 1658
 - 19) Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2000 ; 21 : 614 ~ 632
 - 20) Digitalis Investigation Group : The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997 ; 336 : 525 ~ 533
 - 21) Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG : Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 1944 ~ 1951
 - 22) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM : Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 2003 ; 289 : 871 ~ 878
 - 23) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, Aizawa Y, Atarashi H, Fujiki A, Inoue H, Ito M, Katoh T, Kobayashi Y, Koretsune Y, Kumagai K, Niwano S, Okazaki O, Okumura K, Saku K, Tanabe T, Origasa H : J-BAF Investigators : Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms : a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study) . *Circ J*, 2009 ; 73 : 1020 ~ 1027

特別講演 I

心拍コントロールのトレンド

国立循環器病研究センター 心臓血管内科
草野 研吾

心房細動 (AF) の治療方針として、1) 不整脈自体を停止させ洞調律を維持するリズムコントロールと、2) 心房細動のまま心室拍数を適切にコントロールするレートコントロール (心拍コントロール) の2種類が知られている。前者は、心房筋そのものを、後者は房室結節をターゲットとしたものである。この2つの治療は排他的ではなく、しばしば併用して行われ、特に頻脈性心房細動は心不全を増悪させるため、発作時の心拍コントロールは心房細動治療において抗凝固療法に次いで重要なことである。

心拍コントロールに関する近年の報告として、AFFIRM サブ解析では他の群の薬剤に比べ、β遮断薬が長期的に最も効果・安全性に優れていることが示され、また周術期においてもジルチアゼムに比べ術後の洞調律復帰を有意に促したことが示されており、最近β遮断薬を積極的に使用することが世界的な流れとなっている (図1)。

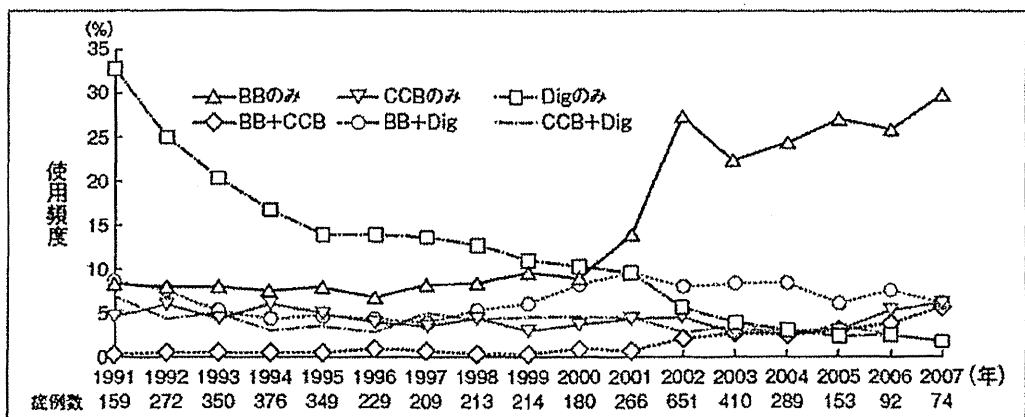


図1. CARAF 試験。近年になるにつれ、ジギタリス製剤の使用が激減し、β遮断薬の使用頻度が増加している。

この薬物の主な作用は交感神経β作用の抑制にあり、不整脈を悪化させる機能的因子を是正する。電気生理学的には、カテコラミンによって生じた活動電位4相の脱分極速度の増加を抑制し、撃発活動時のcAMP依存性Na電流、Ca電流を抑制する。さらに、カテコラミンで増大した不応期のばらつきを減少させると言われている。こうした作用により、心不全患者の予後を改善させる効果があることが報告されている。心房細動治療においては、リズムコントロール目的で使用したbepridil使用で増大した不応期のばらつきをβ遮断薬が抑制することが報告されている。これは、III群薬に併用した場合、副作用としてのTorsades de pointes (TdP)発生を抑制することに有利であり、房室伝導を抑制して心房細動のレートコントロール作用と合わせて抗不整脈薬によるTdP発生の抑制の点からも使用が勧められる。

我が国の心房細動ガイドライン2008をみると、まずデルタ波の有無で分け、デルタ波がない心機能良好例でβ遮断薬やCa拮抗薬が第一選択肢となり、心機能低下例ではジギタリスが第一選択でここに少量のβ遮断薬を加えることが示されている。一方、ESCのガイドライン2010では、生活習慣の活動性と基礎心疾患の有無で薬剤を選択していることが特徴で、活動性が低い場合はジギタリス製剤を、活動性が高い場合は、基礎心疾患がないまたは高血圧、心不全合併、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の3つに分けてそれぞれの推奨薬剤が書かれていることが特徴である(図2)。前述のように、レートコントロールで使用するジギタリス、Ca拮抗薬、β遮断薬の3種類の中でも、β遮断薬はAFFIRMのサブ解析でも、レートコントロールとして最も効果・安全性に優れていることが明らかとなっており、禁忌がないかぎり、積極的に使用することが望まれよう。

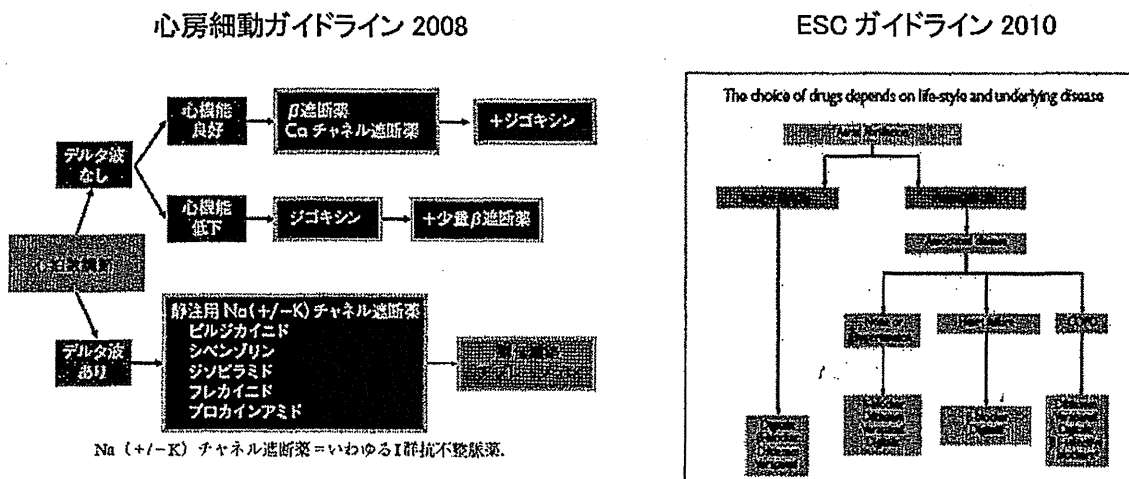
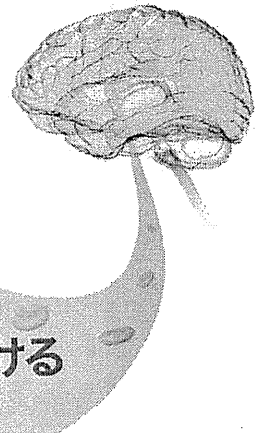


図2. 心拍コントロール治療 (ガイドライン比較)。

座談会 心房細動患者の抗凝固療法における新しい展開

— 除細動およびカテーテルアブレーション周術期における第Xa因子阻害剤の位置付け —



奥村 謙氏 司会：弘前大学大学院循環呼吸腎臓内科学講座教授
Riccardo Cappato 氏 Director of Clinical Arrhythmia and Electrophysiology Center, Milan, Italy
清水 渉氏 日本医科大学循環器内科学主任教授
高月誠司氏 慶應義塾大学循環器内科専任講師
草野研吾氏 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門不整脈科部長 (発言順)



第Xa因子阻害剤リバーロキサバン(商品名：イグザレルト®錠)をはじめ、新規経口抗凝固薬(NOAC)の臨床使用が可能となった現在、心房細動(AF)患者における脳塞栓症発症抑制のための抗凝固療法は大きく変化しつつある。一方で、AFに対するカテーテルアブレーション(アブレーション)の周術期には抗凝固薬投与が必須であるが、現時点では十分なエビデンスがなく、NOACの使用方法は確立していない。今回、国内外の不整脈専門医にお集まりいただき、アブレーション時のNOACの可能性についてご討論いただいた。

PRESENTATION

ROCKET AFサブ解析にみる 除細動およびカテーテルアブレーション周術期における リバーロキサバンの使用

Riccardo Cappato 氏
 Director of Clinical Arrhythmia and Electrophysiology Center, Milan, Italy

除細動・アブレーション施行における 抗凝固療法の重要性

AF患者に対する電氣的除細動周術期の血栓塞栓性イベント発生率は、抗凝固療法を行わない場合は4.6%、抗凝固薬を投与した場合は0.5%と報告されている¹⁾。また、血栓塞栓症の98%は、電氣的除細動施行後10日の間に発症したとの報告がある²⁾。一方、AF患者におけるアブレーション周術期の血栓塞栓性イベント発生率は、0.1~2.8%

あるとされている。欧州心臓病学会³⁾および米国胸部疾患学会のガイドライン⁴⁾では、いずれも除細動・アブレーション前後の抗凝固療法が推奨されている。近年相次いでNOACが臨床使用可能となったことから、このような状況における抗凝固療法としてNOACがワルファリンの代替となるかどうか盛んに議論されている。

された例も含まれており、これらの症例を対象としたサブグループ解析の結果が報告されている⁵⁾。中央値2.1年の追跡期間中、電氣的除細動143例、薬理的除細動142例、アブレーション79例が施行された。いずれの手技施行数もリバーロキサバン群とワルファリン群の間に有意差はなく、経時的な累積実施数もほぼ同様であった。

- 1) Kinch JW, Davidoff R. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1353-1360.
- 2) Berger M, Schweitzer P. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1545-1547.
- 3) Camm AJ, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
- 4) Guyatt GH, et al. *Chest* 2012; 141 (Suppl): 7S-47S.
- 5) Piccini JP, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1998-2006.

ROCKET AF. Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

除細動・アブレーション施行患者における リバーロキサバンの投与 — ROCKET AFサブ解析

ROCKET AFは用量調節ワルファリンを対照とし、リバーロキサバン1日1回投与による「脳卒中または全身性塞栓症」発症抑制作用について、ワルファリンとの非劣性を検

証することを目的として非弁膜症性AF患者1万4,264例を対象に実施された大規模二重盲検試験である。ROCKET AFでは、試験開始後に除細動またはアブレーションが施行

表1 ROCKET AFにおける電氣的除細動、薬理的除細動およびカテーテルアブレーション施行321例におけるイベント発生状況

	リバーロキサバン 160例 (%)	ワルファリン 161例 (%)	合計 321例 (%)
脳卒中または全身性塞栓症	3 (1.88)	3 (1.86)	6 (1.87)
心血管死	2 (1.25)	4 (2.48)	6 (1.87)
全死亡	3 (1.88)	6 (3.73)	9 (2.80)
入院	50 (31.25)	48 (29.81)	98 (30.53)
脳卒中または全身性塞栓症または心血管死	5 (3.13)	7 (4.35)	12 (3.74)
脳卒中または全身性塞栓症または全死亡	6 (3.75)	9 (5.59)	15 (4.67)
重大または重大ではないが臨床的に問題となる出血	30 (18.75)	21 (13.04)	51 (15.89)

数値は除細動またはアブレーション後のイベント発生数。()はその割合

(Piccini JP, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1998-2006)

このサブグループにおいて、有効性主要評価項目である「脳卒中または全身性塞栓症」はリバーロキサバン群およびワルファリン群にそれぞれ3例ずつ発症した。心血管死はリバーロキサバン群2例、ワルファリン群4例、全死亡はそれぞれ3例と6例、入院は50例と48例であり、両群間に差は認められなかった(表1)。除細動・アブレーションが施行された群の各評価項目の長期にわたる発生状況を見ると、施行されていない群と比較して入院の明らかな増加は

認められるものの、「脳卒中または全身性塞栓症」の発症や全死亡の増加は認められなかった。
本データは事後解析であるため、解釈には注意が必要であるが、除細動・アブレーションの有無にかかわらず、リバーロキサバンの有用性は一貫していた。すでにリバーロキサバンを服用しているAF患者では、除細動やアブレーション施行時にワルファリンへの変更を行う必要がない可能性が示唆される。

X-VeRT: Explore the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01674647]

VENTURE-AF: A Study Exploring Two Treatment Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Catheter Ablation Therapy [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01729871]

リバーロキサバンに関する現在進行中の臨床試験

現在、除細動時におけるリバーロキサバンの有用性を検討するため、X-VeRTが進行中である。この臨床試験は、世界17カ国において、除細動が予定されている約1,500例の非弁膜症性AF患者を登録し、ビタミンK拮抗薬を対照にリバーロキサバンの有用性を検討する多施設共同試験である。

アブレーション施行時の有用性については、同じくビタミンK拮抗薬を対照とした臨床試験VENTURE-AFが進行中である。この試験は、

安全性を検討するためにデザインされており、主要評価項目を「術後大出血の発現率」としている。約200例の登録を目標としている。

これまでも除細動・アブレーション施行時におけるさまざまな臨床研究が実施されており、NOACの有用性が示唆されている。しかし、現在のところ除細動・アブレーション施行時におけるリバーロキサバン使用に関するエビデンスは少ないため、慎重に使用するべきである。



DISCUSSION

カテーテルアブレーション周術期の抗凝固療法の今後を考える

日本人におけるリバーロキサバンのエビデンス J-ROCKET AF

奥村 第Xa因子阻害剤リバーロキサバンは、国際共同試験ROCKET AFだけでなく、日本独自で実施

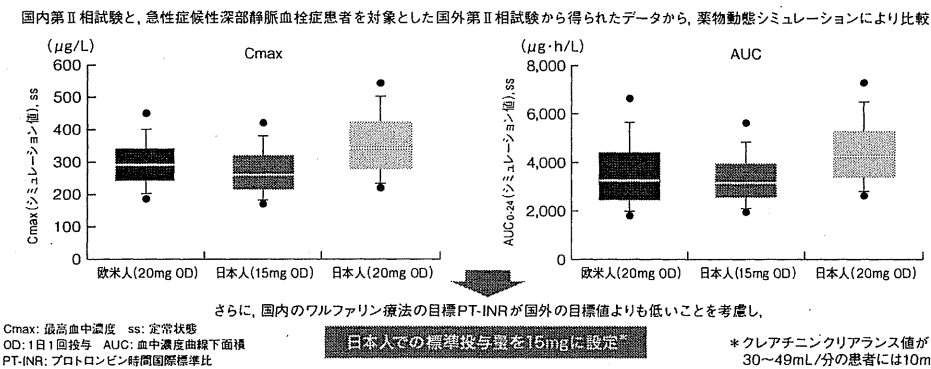
されたJ-ROCKET AFでも、非弁膜症性AF患者における有用性が明らかにされています。日本におけるリ

バーロキサバンのエビデンスについて、清水先生にご紹介いただきます。清水 J-ROCKET AFは日本人非弁膜症性AF患者1,280例を対象としてリバーロキサバンの有用性を評価した二重盲検試験です。安全性についてワルファリンに対する非劣性を検証し、有効性・安全性について

ROCKET AFの結果の外挿可能性を評価することを目的として実施されました。試験デザインは基本的にROCKET AFと同じですが、薬物動態シミュレーションの結果をもとに、日本人向けのリバーロキサバン

J-ROCKET AF: Japanese Rivaroxaban Once daily, oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

図1 国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション



J-ROCKET AF

目的: 安全性におけるワルファリンに対する非劣性の検証。なお、有効性の検証には十分な検出力を有していなかったが、有効性についても評価を行った

対象: 日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例(心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のうち2つ以上のリスクを有する、または虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作/全身性塞栓症の既往を有する患者)

方法: リバーロキサバン15mg(クレアチニンクリアランスが30~49mL/分では10mg)を1日1回1錠、あるいはワルファリン(70歳未満ではPT-INR 2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6)を1日1回投与し、最長31か月間観察(平均投与期間: リバーロキサバン群498.9日、ワルファリン群481.1日)

PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

図2 J-ROCKET AFにおける安全性主要評価項目(重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象)

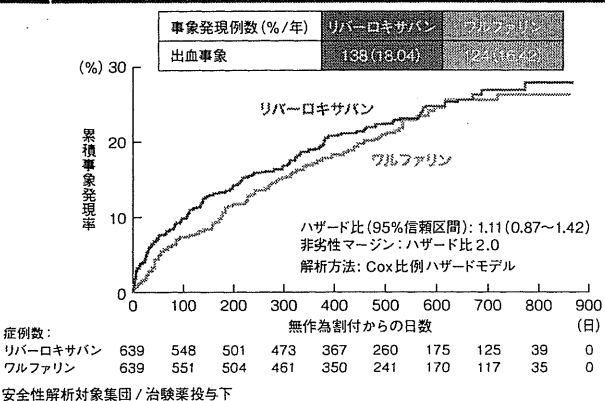


表2 J-ROCKET AFにおける有効性評価項目の詳細

有効性評価項目	事象発現例数(%/年)		ハザード比(95%信頼区間)
	リバーロキサバン(N=637)	ワルファリン(N=657)	
有効性主要評価項目(脳卒中, 全身性塞栓症)	11 (1.26)	22 (2.61)	0.49 (0.24~1.00)
有効性副次的評価項目1(脳卒中, 全身性塞栓症, 心血管死)	16 (1.83)	24 (2.85)	0.65 (0.34~1.22)
有効性副次的評価項目2(脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 心血管死)	19 (2.18)	25 (2.97)	0.74 (0.41~1.34)
脳卒中	10 (1.15)	21 (2.49)	0.46 (0.22~0.98)
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 (0.16~3.25)
虚血性脳卒中(脳梗塞)	7 (0.80)	17 (2.02)	0.40 (0.17~0.96)
全身性塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 (0.06~15.85)
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.93 (0.30~28.16)
心血管死	6 (0.69)	2 (0.24)	2.97 (0.60~14.70)
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中(mRS: 3~5)	5 (0.57)	10 (1.19)	0.48 (0.16~1.40)
全死亡	7 (0.80)	5 (0.59)	1.37 (0.43~4.31)

プロトコル適合集団/治療薬投与下
mRS: modified rankin scale

解析方法: Cox比例ハザードモデル

(申請時評価資料)

用量として1日1回15mg投与(クレアチニンクリアランス(CLCr)30~49 mL/分の腎機能低下患者では1日1回10mg)に設定されました(図1)。また、ワルファリン群のプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)目標値は『心房細動治療(薬物)ガイドライン』に準拠し、70歳未満では2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6とされました。

安全性主要評価項目である「重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現率は両群間で差がなく、ワルファリンに対するリバーロキサパンの劣性率は示されました(図2)。「重大な出血事象」の発現部位別の状況は、頭蓋内出血がリバーロキサパン群で5例、ワルファリン群で10例、上部消化管出血はリバーロキサパン群6例、ワルファリン群12例、下部消化管出血はリバーロキサパン群1例、ワルファリン群3例でした。

なお、重篤な有害事象や薬剤投与中止に至った有害事象、肝障害に有意差はありませんでした。

有効性を検証するための十分な検出力を有していないものの、有効性主要評価項目である「脳卒中または全身性塞栓症」の発症は、リバーロキサパン群で相対リスクとして51%の減少を示しました[ハザード比(HR):0.49, 95%信頼区間(CI):0.24~1.00]。内訳をみると、脳卒中発症の相対リスクは54%減少し(HR:0.46, 95%CI:0.22~0.98)、虚血性脳卒中では60%減少していた(HR:0.40, 95%CI:0.17~0.96)ことが注目されます(表2)。

Cappato グローバルでの検討結果と日本人での検討結果に一貫性があることは重要だと思います。加えて、J-ROCKET AFではリバーロキサパン群で消化管出血が増えていること、虚血性脳卒中の減少が認められたことは興味深いですね。

時頃までヘパリンを投与し術中から翌朝までヘパリン持続、翌朝NOACを再開し、ヘパリンを中止します。

1日1回夕投与の場合、前日夕方は内服して、午前症例であれば当日朝6時から11時頃までヘパリン投与し、術中からヘパリンを開始、夕方NOACを再開し、ヘパリンを中止します。午後症例であれば、当日朝6時から11時頃までヘパリン投与、術中から翌夕までヘパリンを持続、NOACを再開し、ヘパリンを中止します。術前3時間前までヘパリンを使用することはガイドライン通りですが、NOACの効果が約12時間持続することを考慮して投与法を決定しています。

奥村 ワルファリンを用いる場合、アブレーション前後で中止されますか。
Cappato ワルファリンを中止しヘパリン置換することが一般的だと思いますが、私は原則として中止しません。連続101例という比較的小規模な研究ですが、ワルファリン継続は、中止・ヘパリン置換に比べ出血性合併症を有意に減少させることが報告されています(36.0% vs. 56.8%, P=0.013)⁶⁾。

清水 仮にワルファリンを中止した場合、術後にヘパリンは使われませんか。

Cappato いいえ、ワルファリンとヘパリンを併用するのは塞栓症高リスクと判断した患者だけです。

高月 術前からリバーロキサパンを服用していた場合、術後の抗凝固療法はどうされますか。

Cappato 皆さんと同じようにヘパリンは使いません。術後当日の夜からリバーロキサパン再開を考慮しますが、アブレーション周術期におけるリバーロキサパンのエビデンスはないのが現状です。今後、レジストリ研究などでデータを集積する必要があります。

草野 レジストリ研究は重要ですね。現在、関西を中心にアブレーション施行AF患者を対象としたKPAFレジストリが進行中です。今後、詳細が明らかになるとと思います。

6) Finlay M, et al. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2010; 21: 150-154.

KPAF: Kansai Plus Atrial Fibrillation LUMIN00006097

アブレーション周術期のNOACによる抗凝固療法

奥村 日本におけるアブレーション時の抗凝固療法については、日本循環器学会が2012年に公表した『カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン』に記載があります。これによると、基本は抗凝固療法を可能な限り継続することとされています。ワルファリンの場合、術前は持続性AFまたはCHADS₂スコア2点以上であれば最低3週間継続します。術前にワルファリンを中止する場合は、アブレーション2~5日前にヘパリン静注へ切り替え、術後は出血性合併症のないことを確認した後、ヘパリン併用下で再開します。また、術後の抗凝固療法は最低でも3カ月間継続することが望ましいとされています。リバーロキサパンについては今のところエビデンスがなく、日本のガイドラインに記載はありませんが、アブレーション前日ないし当日に服用を中止し、必要に応じてヘパリンに切り替えます(図3)。術後は出血性合併症のないことを確認した後に再開します。

先生方は、アブレーション前にど

のようにNOACを使われていますか。

Cappato アブレーション前3週間時点でNOACを服用している患者では、術前にあえてワルファリンへ変更することはしていません。またNOACは術直前の1回のみ休薬すればよいのではないのでしょうか。

高月 私はNOACを用いる場合、術24時間前に中止するようにしています。アブレーション後は止血後安静解除の時刻になってから内服を再開します。通常は当日の晩から再開することになります。ヘパリン置換は行っていません。

草野 私は1日1回朝投与、1日1回夕投与、1日2回投与の場合の3通りに対して、アブレーション施行が午前か午後かによってきめ細かく使用方法を変えています。つまり、6ターゲットの投与方法があります。例えば1日1回朝投与の場合は、午前症例では、前日18時から当日朝6時までヘパリンを投与し、当日NOACを中止、術後翌朝までヘパリンを継続しNOACを再開します。午後症例であれば、当日NOACを中止、前日18時から当日11

術後の抗凝固療法の期間

奥村 アブレーション後の抗凝固療法期間についてご意見を伺います。

清水 AFタイプやCHADS₂スコアなどにより、継続期間を検討する必要がありますのでしょうか。

Cappato 今のところ、適切な期間を示すエビデンスはありませんが、アブレーション部位の治癒に3カ月程度かかるとすれば、最低3カ月は継続すべきでしょう。CHADS₂スコア別の継続期間については、スコアの高低を問わず、アブレーション後3~6カ月に抗凝固薬を中止しても、それ以上の期間継続した例と比べて血栓塞栓性イベントは増加せず、大出血は有意に少なかったというデータがあります⁷⁾。したがって、リスクを問わず6カ月を目途に中止すべき

だと考えられます。ただし、AFの再発は慎重にモニターします。

奥村 AF患者に対するアブレーション周術期における抗凝固療法について、ご討論いただきました。アブレーション周術期における抗凝固療法として、リバーロキサパンの有用性が示唆されていますが、エビデンスは少ないというのが現状です。Cappato先生にご紹介いただいたX-VerT、VENTURE-AFをはじめ、しかるべき規模の臨床研究の結果が得られ、十分なエビデンスが蓄積されるまでは慎重な対応が求められます。本日はお忙しい中、ありがとうございます。

7) Themistoclakis S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 735-743.

〇〇ページはバイエル薬品株式会社の提供です

図3 | カテーテルアブレーション施行時のリバーロキサパンの使い方

Expert opinion
本剤投与中の患者に肺静脈アブレーションを行う場合、通常、以下のような対応が考えられる

1. アブレーション当日は本剤投与を中止(夜投与の場合は前日夜の投与を中止)
 - ヘパリン投与を開始し、術後も引き続きヘパリン投与
 - 術翌日までヘパリンを持続投与
2. 術翌日にヘパリンの持続投与を中止し、本剤内服を再開
3. 本剤を継続
 - 術当日は リバーロキサパン中止
 - 術翌日から リバーロキサパン再開

*ヘパリンはアブレーション開始4~6時間前に中断し、心房中隔穿刺直後に再開する場合があります

(イグザレルト適正使用ガイド 第3版より抜粋)

イグザレルト®(リバーロキサパン)ご使用にあたって 特にご留意いただきたい点

- ◆ 必ずクレアチニンクリアランスを算出いただき、投与の適否、投与量をご判断ください
- ◆ アスピリン等の抗血小板剤との併用については、慎重にご判断ください
- ◆ 以下の患者さんには投与しないでください
 - 【禁忌】(一部抜粋)
 - 中等度以上の肝障害(Child-Pugh分類B又はCに相当)のある患者
 - 腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/分未満)の患者
 - HIVプロテアーゼ阻害剤又はアゾール系抗真菌剤の経口又は注射剤を投与中の患者
- ◆ 高血圧を伴う患者さんについては、出血リスク軽減のため、十分な血圧管理をお願いします
- ◆ 出血の予防法と出血時の対処を患者さんにご指導ください
- ◆ 必ず1日1回1錠、毎日服用いただくようご指導ください

バイエル薬品株式会社