急性冠症候群急性期患者における心房細動治療

木村 正臣

Masaomi Kimura: Management of atrial fibrillation after acute coronary syndrome. J Jpn Coron Assoc 2015; 21: 230-233

I. 心房細動を合併した急性冠症候群

急性冠症候群(ACS)患者ではしばしば頻脈性不整脈を合併する。その中でも心房細動が最も多い。急性心筋梗塞患者の2~21%が心房細動を合併すると報告されており¹⁾、両者を合併する場合、非合併例に比べて院内死亡のオッズ比(OR)は1.2~1.7、1カ月後で1.3、1年後でも1.3~1.6と上昇する。また、最近のメタ解析によれば心房細動の既往がなくACS発症後、新規に心房細動を発症する確率は10%(4~19%)程度で、心房細動合併の死亡ORは23研究において1.46(1.35-1.58)であった²⁾。ACS発症後入院中に新たに心房細動を発症した患者では、入院時から心房細動を合併している患者よりも予後が悪く、心臓死および心不全死の強力な予後予測因子となる³⁾(Fig. 1)。心房細動非合併例に比べて、心房細動新規発症例では90日以内死亡のORは2.81(1.34-5.87, $p=0.006$)と有意に高かった。一方、入院時すでに心房細動であった症例ではOR 1.35(0.42-4.40, $p=0.62$)と心房細動非合併例と差はなかった。死亡原因は突然死、非突然死の両方で増加するため、心房細動非合併例と差はなかった。また、脳卒中の発症率も心房細動非合併例と比較して高く、予後は極めて不良である。ACS発症後、脳卒中の院内発症率は1.4%でそのうち86%が虚血性脳卒中であった⁴⁾。急性心筋梗塞発症後の脳卒中院内発症の死亡ORは1.82(1.05-3.15)と非常に高かった(Fig. 2)。

急性心筋梗塞患者が新たに心房細動を発症する予測因子は、Killip class IVの重症心不全および年齢でORはそれぞれ1.58(1.45-1.73)および1.13(1.12-1.13)であった⁵⁾。また、Kinjoらは、これらのほかに入院時の心拍数が100/分以上、男性が強い予測因子であったと報告している⁶⁾。最近のARIAM registryのサブ解析では、トロポニンの上昇(正常上限の5倍以上)、ST上昇型心筋梗塞、前壁梗塞に

多かったと報告している⁷⁾。

II. 心房細動に対する治療

1) 抗凝固療法

心房細動患者では血栓塞栓症予防のため抗凝固療法の適応となる。一方、ACSに対しステント留置が行われた患者では低用量アスピリン+チエノピリジン系抗血小板薬併用(DAPT)が推奨される。とくに薬剤溶出ステントを用いたPCIではステント血栓症が問題とされており、抗血小板剤は必須である。心房細動合併ACS患者ではDAPT+経口抗凝固薬(triple therapy)を要することになる。しかし、triple therapyは出血性合併症のリスクが高まるため注意を要する。とくに高齢者では有効性はDAPTと同程度にもかかわらず大出血が増加することが報告されている⁸⁾。2013年に発表されたWOEST試験では抗凝固療法が必要な患者にステント植え込みを行う際に、ワルファリンとDAPTの3剤併用した群とワルファリンとクロピドグレルの2剤併用した群を比較した結果、3剤併用に比べてワルファリンとクロピドグレルの2剤併用のほうが出血が少なかったのみならず、ステント血栓症や血栓塞栓症などのイベントも少ない傾向にあった。2014年に発表された欧州心臓病学会の心房細動患者における抗血栓療法の管理に関するコンセンサスドキュメントでは心房細動合併ACS患者では急性期における抗血栓療法は原則triple therapy[アスピリン ≤ 100 mg/日+経口抗凝固薬(目標PT-INR 2.0-2.5)+クロピドグレル 75 mg/日]を推奨しており、出血リスクの高い患者(HAS-BLEDスコア3以上)では抗凝固薬とクロピドグレルの2剤併用を考慮するよう推奨している。現在、抗血栓療法の薬剤、至適投与法および期間について多数の研究が進行中であり、DAPTあるいはtriple therapyのレジメおよび継続期間についてはその結果を待ちたい。

III. レートコントロール

多くの患者では心房細動合併により血行動態が悪化することは少ない。しかしながら心房細動による早い心室

弘前大学大学院医学研究科高血圧・脳卒中内科学講座(〒036-8562 青森県弘前市在府町5)
doi: 10.7793/jcoron.21.2027

Fig. 1 心房細動合併による生存率の違い(文献2より引用改変)

応答は心筋の酸素需要を増加させ、しばしば心不全を惹起する。そのため心不全や血行動態の悪化を防ぐため、薬物療法によるレートコントロールが非常に重要な治療アプローチである。心房細動による早い心室応答を減らすために、左室機能低下、気管支攣縮、または房室ブロックを有さない患者ではβ遮断薬の静注または非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の静注を行う。左室機能低下を認める場合はアミオダロン静注を考慮する(保険適用外)。アミオダロンはβ遮断作用およびCa拮抗作用により房室伝導を抑制し心拍数のコントロールを行うが、左室機能の抑制作用がほとんどないため心不全を合併した患者でも有効である。いずれも薬剤が安定した段階で経口薬に切り替えていく。さらに左室機能の改善が見られればアミオダロンは急性期のみに留め、β遮断薬に切り替えることも検討する。ジゴキシンは、陰性変力作用がなく陰性変時作用を持つため永続性心房細動患者のレートコントロールに用いられることが多いが、効果発現まで時間がかかり、また交感神経亢進時には効果が減弱するため、高齢者や低カリウム血症、腎機能障害を有する患者では過剰投与になりやすく注意を要する。発作性心房細動患者へのジゴキシンの投与は推奨されない。また、β遮断薬や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ジゴキシンの単独あるいは併用投与でも適切な心拍数が得られない場合はアミオダロン経口投与を考慮する。

心房細動中の心拍数が130拍/分以上で持続すると左室拡張不全を生じ、うっ血性心不全を発症することがある。以前は安静時心拍数を60~80拍/分、中等度運動時は90~115拍/分にコントロールするよう推奨されていたが、厳しく調整することによりかえってペースメーカー治療を要する症例が増加した。RACE II trialでは安静時心拍数を110拍/分未満を目指す群と、安静時心拍数を80拍/分、中等度運動時心拍数を110拍/分未満を目指す群で比較し

Fig. 2 急性心筋梗塞後の脳卒中発症による1年生存率(文献4より引用改変)

たところ、自覚症状、有害事象の発現率、心不全の重症度は両群で差はなかった。そのため、急性期の心拍数調整目標は安静時110拍/分以下で良いだろう。しかし、慢性期の目標としては不十分かもしれないが、そのエビデンスを示した報告はない。Fig. 3に日本循環器学会の「循環器の診断と治療に関するガイドライン。心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)」の心拍調節薬物療法のチャートを示す。ただし、副伝導路を有する心房細動合併ACS患者ではこれらのI群薬は使用しにくいので、アミオダロンの使用を考慮する。

IV. リズムコントロール

心不全を伴っている場合や血行動態の悪化に伴い、薬物療法での心拍数コントロールが十分に行えない場合には心房細動に対して同期カルディオバージョンを行う。(初回エネルギー量は単相性で200J、二相性で120~200J、無効なら段階的に増加する。また、発作性でインセサントに繰り返す場合は、アミオダロンを投与する。アミオダロンは強い洞調律維持効果があり、心房細動の再発抑制が期待できる⁹⁾(Fig. 4)。ただし、洞不全症候群(ペースメーカー未植込み例)を合併している場合は、アミオダロンにより徐脈を助長するため禁忌である。また、アミオダロンは重篤な肺合併症や肝臓、甲状腺、眼、皮膚など様々な心外副作用があり、長期投与は避けた。持続性心房細動例を対象としたSAFE-T Trialでは1年間の再発予防が、虚血性心疾患がなければプラセボ群で17%、アミオダロン群で66%、ソタロール群で37%に得られ、アミオダロンの効果が最も高かった。虚血性心疾患を持つ例に限ってはプラセボ群で17%、アミオダロン群で60%、ソタロール群で

Fig. 3 心房細動の心拍数調節(薬物療法)(文献7より引用)

Fig. 4 心房細動の再発予防(文献7より引用)

50%と、実薬2剤のあいだに有意差を認めず、虚血性心疾患におけるソタロールの有用性が示唆されている¹⁰⁾(Fig. 5).

抗凝固療法が十分になされている場合はカテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術を検討しても良い。最近では、3D マッピングシステムやコンタクトフォースセンシングカテーテル、クライオバルーンカテーテルの登場により、比較的高率に根治可能となってきた。薬物療法によるリズムコントロールには限界があり、多くの薬剤で陰性変力作用を有しており、催不整脈作用を鑑みると心房細動発作を繰り返す場合は早期にアブレーションを考慮すべきであろう。

V. ま と め

心房細動を合併したACS患者では、可能な限り虚血を解除し、抗凝固療法がなされていなければさらなる血栓塞栓症予防のため早期に開始することが重要である。とく

に新規に心房細動を発症した患者では、心房細動非合併例および入院時より心房細動を認めている症例に比べて予後不良である。多くは左室機能低下、高齢、心不全、入院時心拍数(100拍/分以上)などの因子により新規心房細動発症率が上昇するため注意を要する。虚血心に対する薬物治療、とくに抗不整脈薬の使用は虚血によってその作用は不均一になるため、催不整脈作用や陰性変力作用による心不全惹起に十分注意する。抗血栓療法については、新規薬剤の登場により今後もレジメが更新されていくことが予想されるため、随時確認していくことが必要と思われる。

著者の利益相反(COI)の開示:

寄付講座(高血圧・脳卒中内科学講座) 弘前脳卒中・リハビリテーションセンター

Fig. 5 虚血性心疾患患者におけるアミオダロンとソタロールの洞調律維持効果(文献9より引用改変)

文 献

- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al: Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; **30**: 1038-1045, Review
- Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al: Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011; **123**: 1587-1593, Review
- Morishima I, Tomomatsu T, Okumura K, et al: New-onset atrial fibrillation may be a more important predictor of cardiac mortality in acute myocardial infarction patients than preexisting atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; **187**: 475-477
- Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al: Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke* 2014; **45**: 3514-3520
- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al: Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; **101**: 969-974
- Kinjo K, Sato H, Sato H, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 1150-1154
- Almendo-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira JC, et al; ARIAM Andalusia Study Group: Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; **3**: 141-148
- Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al: Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 616-627
- 循環器の診断と治療に関するガイドライン. 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
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al; Sotalol/Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1861-1872