心房細動のトータルマネジメント

リニューアル心房細動治療(薬物)ガイドライン Overview

Total management of atrial fibrillation : Renewal guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation overview

小川 聡*

《Abstract》

リニューアルした「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」が発表された。この新ガイドラインは、Sicilian Gambitの概念と我が国でのエビデンスを融合させた点に特徴がある。また、洞調律維持の治療戦略では、孤立性心房細動(AF)と器質的病的心に伴うAFとを分けて提示した点も特徴である。孤立性発作性AFの洞調律維持治療ではⅠ群薬のNaチャンネル遮断薬5剤を第一選択としたが、使用実態と適応症を考慮し、ピルメノールを除外しプロパフェノンを新たに加えた。器質的病的心に伴うAFでは、Ⅲ群薬以外にⅠ群薬から唯一アプリンジンが入ったことが特徴である。現在開発中の心房特異的抗AF薬など新規薬剤の位置付けを含め、今後に残された課題も少なくないが、今回の新ガイドラインが実地臨床で十分に活用されることを願っている。

I. はじめに

2008年末に発表された「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」¹⁾は、Sicilian Gambitの概念と我が国でのエビデンスを融合した内容となっている。本稿では、前ガイドラインとの相違点を中心に、その特徴を概説する。

II. 新ガイドラインの特徴

我が国で「心房細動治療(薬物)ガイドライン」が初めて発表されたのは2001年のことである²⁾。図らずも同年、欧米では米国心臓病学会/米国心臓協会/欧州心臓病学会(ACC/AHA/ESC)の心房細動(AF)の管理ガイドラインが発表された³⁾。その後、両ガイドラインとも2006年に部分的に改訂されたが^{4), 5)}、欧米のガイドラインが大規模臨床試験のエビデンスに基づくものだったのに対し、我が国のガイドラインは専門家が薬剤選択をめぐって十分議論したうえで、Sicilian Gambitの病態生理学的アプローチに則って策定されたもので、エビデン

スには基づいていなかった。しかし、新ガイドライン¹⁾は、我が国のエビデンスとSicilian Gambitの概念とを融合して策定された点に前回との大きな違いがある。今回、盛り込まれたエビデンスは、大規模臨床試験J-RHYTHM⁶⁾を中心に、ピルジカイニドによるPSTAF⁷⁾、ペプリジルによるJ-BAF、フレカイニドの適応拡大時の臨床試験結果などであり、Sicilian Gambitの最終会議(2000年開催)で議論された電気的リモデリングやupstream治療の概念も取り入れられている。

さらに、実地臨床で利用しやすいよう、推奨レベル(クラスⅠ～Ⅲ)別の治療法の提示や、エビデンスレベル(レベルA～C)の記載を導入した。また、洞調律維持のための薬剤選択の指針では、以下に示すとおり、副作用の発現を極力排除できるよう、孤立性AFと器質的病的心に伴うAFは別々に提示した。

III. 洞調律維持のための薬剤選択の指針

1. 孤立性心房細動

孤立性AFに対する洞調律維持のための薬剤は、発作

*慶應義塾大学医学部内科学(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

Satoshi Ogawa

● **Keywords** ; J-RHYTHM, Sicilian Gambit, Naチャンネル遮断薬, 孤立性心房細動, 器質的病的心

性の場合はI群薬のNaチャンネル遮断薬5剤が第一選択となる(図1)。前ガイドラインで心機能正常例の第一選択に入っていたピルメノールは、AFの保険適用がなく、J-RHYTHMでの使用実績も低かったことから、今回は除外された。その代わりに、intermediate kineticの薬剤ではあるが、ACC/AHA/ESCガイドラインで第一選択薬とされており、かつ有効性・安全性に関するエビデンスのあるプロパフェノンが新たに加わった。ちなみに、プロパフェノンはJ-RHYTHMでの使用実績もある。

持続性AFに対しては、J-RHYTHMでも明らかになったように、QOLの確保には心拍数調節が第一選択となるが、除細動を追求する場合はKチャンネル遮断薬3剤を候補とした(図1)。このうちベプリジルは、J-BAF(対象：7日以上、1年未満持続するAF患者92例)により、高い除細動効果が示されている。I群薬のアプリンジンも、ベプリジルとの併用の場合に使用可能とした。また、チャンネルのリモデリングという概念も加え、Naチャンネルがdown-regulationを受けていない場合、つまりAFの持続期間が2ヵ月以内など比較的短い場合は、I群薬のNaチャンネル遮断薬が選択可能である。

2. 器質的病的心に伴う心房細動

肥太心・不全心・虚血心などの基礎疾患が背景にある器質的病的心に伴うAFへの第一選択では、Ⅲ群薬(ベプリジル、ソタロール、アミオダロン)以外に、I群薬で唯一、陰性変力作用が少なく腎機能障害を伴う場合にも使用可能なアプリンジンが入っているのが特徴である(図2)。また、基礎心疾患のあるAFは、その原因を改善する治療(up-stream治療)も重要である。

一方、各基礎心疾患の定義については、肥太心は心電図上ST変化を伴った左室肥大を、不全心は左室駆出率40%以下の収縮不全を、虚血心は梗塞既往か虚血が繰り返される病態を念頭に置いたが、エビデンスが少ないため十分な定義付けには至っていない。

IV. 今後の検討課題

新ガイドラインでは、up-stream治療として、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が、どちらも推奨レベル・クラスⅠ、エビデンスレベルAと、最も高い評価となった。しかし最近、ARBのほうがACE阻害薬よりAF再発抑制作用が有意に高いとの試験結果が報告されたことから⁸⁾、両剤を同等としてよいかが今後の検討課題となった。スタチンに関しても、メタ解析の結果から、有意なAFリスク抑制作用が示され⁹⁾、up-stream治療薬とし

図1 孤立性心房細動に対する治療戦略¹⁾

PV：肺静脈

図2

器質的病的心(肥大心・不全心・虚血心)に伴う心房細動に対する治療戦略¹⁾

PV: 肺静脈

での期待が高まっている。また、 β 遮断薬カルベジロールはレート治療薬としてJ-RHYTHMでも多く使用されたが、本剤の抗炎症作用はup-stream治療にどう貢献するのか、今後の検討が望まれる。

その他、現在開発中で有望と思われる心房特異的抗AF薬の位置付け、今回は薬物治療困難例に適応としたカテーテルアブレーションの今後の評価、新規・経口トロンビン阻害薬や第Xa因子阻害薬の導入後の抗血栓療法の再考など、今後の課題も少なくない。また、新ガイドラインを実地診療でより活用できるよう、日本心電学会監修Web版「実践的抗不整脈薬選択ツール」(仮称)を開発中である。本ツールは、年齢・性別、AFの種類、罹病期間、症状の強さ、治療歴、基礎疾患、心・腎・肝機能、併用薬などの入力で、患者ごとの最適な治療法が自動的に表示される形式になる予定である。

V. ま と め

前ガイドラインではエビデンスは考慮されなかったが、新ガイドラインはSicilian Gambitの概念と我が国でのエビデンスを融合したものとなった。また、洞調律維持の治療戦略では、安全性を考慮し、孤立性AFと器質的病的心に伴うAFを分けて提示した点も特徴である。今後の新薬導入に伴う治療法の変化など、さらに検討すべき課題も少なくないが、新ガイドラインが実地診療で十分に活用されることを願っている。

臨床試験の略語一覧

J-RHYTHM: Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation

PSTAF: Pilsicainide Suppression Trial on Atrial Fibrillation

J-BAF: J-BAF Study Evaluation of the Efficacy and Safety of Bepridil Hydrochloride in the Conversion of Persistent Atrial Fibrillation. A Placebo-controlled, Randomized, Double-blind Study

〔文 献〕

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). Circ J, 2008; 72 (Suppl. IV): 1581~1638
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン. Jap Circ J, 2001; 65 (Suppl. V): 931~978
- 3) Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al: ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, 2001; 104: 2118~2150
- 4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン(2006年改訂版). 日本循環器学会ホームページ (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>)
- 5) Fuster V, Rydén LE, Cannom, DS, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary:

a report of the American College of Cardiology/
American Heart Association task force on practice
guidelines and the European Society of Cardiology
Committee for practice guidelines (writing committee
to revise the 2001 guidelines for the management of
patients with atrial fibrillation) : developed in
collaboration with the European Heart Rhythm
Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*,
2006 ; 114 : 700 ~ 752

- 6) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al : Optimal
treatment strategy for patients with paroxysmal atrial
fibrillation : J-RHYTHM Study. *Circ J*, 2009 ; 73 : 242 ~ 248
- 7) Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, et al : Conversion of

recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of
pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on Atrial
Fibrillation). *Am J Cardiol*, 1996 ; 78 : 694 ~ 697

- 8) Fogari R, Derosa G, Ferrari I, et al : Effect of valsartan
and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-
wave dispersion in hypertensive patients with
recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J
Hypertens*. 2008 ; 21 : 1034 ~ 1039
- 9) Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al :
Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial
fibrillation : a meta-analysis of randomized controlled
trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008 ; 51 : 828 ~ 835