心房細動の薬物療法を再考する

正常心機能例における洞調律維持療法の現状と再考

高橋尚彦 篠原徹二 中川幹子 原 政英
犀川哲典

CAST から得られたエッセンスは、対象不整脈が心房細動 (AF) であっても変わらない。国内外の AF ガイドラインにも、“基礎心疾患や心機能低下を有する例では、強力な Na^+ チャネル遮断薬は使用すべきでない”旨が明記されている。本邦における AF に対する洞調律維持療法の現状には、様々な問題点がある。まず、I 群抗不整脈薬を長期投与していると、患者はやがて高齢になるため、腎機能をはじめ全身の臓器に加齢に伴う機能障害を生じてくるし、当然、副作用も出現しやすくなる。次に、抗不整脈薬による治療を長期間続けていると、その間にリモデリングが進行し、カテーテルアブレーションに踏み切っても高い成功率が得られない場合がある。最後に、期待されていた dronedaron が本邦では開発が断念されたことである。正常心機能例において、“I 群抗不整脈薬が無効であればアミオダロンへ切り替え”という考え方は、現実的ではない。症例を交えつつ、これらの問題点にいかに対処すべきかについて述べる。

(心電図, 2014 ; 33 : 442 ~ 448)

I. はじめに

CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) のエッセンス¹⁾, すなわち、“基礎心疾患や心機能低下を有する例では、強力な Na^+ チャネル遮断薬は使用すべきでない”という考え方は、対象不整脈が心房細動 (AF) であっても同様である。I 群抗不整

脈薬に生命予後改善効果はなく、期待されていた dronedaron は本邦での開発が中止された。一方で、AF の根治を目的とするカテーテルアブレーションの進歩は目覚ましい。抗不整脈薬による洞調律維持療法の現状と問題点について、筆者の考えを述べる。

II. 抗不整脈薬の長期投与における患者の高齢化

例えば、65 歳の患者に I 群抗不整脈薬を投与開始した場合、患者は 5 年経つと 70 歳に、10 年経つと 75 歳になる。投与開始した時点では、“正常心機能の孤立性 AF”であっても、加齢に伴い、腎機能をはじめ全身の臓器に機能障害を生じてくることが多い。症例を呈示する。

Keywords ● 抗不整脈薬
● 副作用
● アミオダロン
● Dronedaron
● カテーテルアブレーション

大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座
(〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1)

Reconsideration of Rhythm Control Strategy in Atrial Fibrillation Patients with Normal Cardiac Function
Naohiko Takahashi, Tetsuji Shinohara, Mikiko Nakagawa, Masahide Hara, Tetsunori Saikawa

図1 症例1の洞調律時心電図(70歳時、シベンゾリン 200 mg/日内服中)
洞調律で、PR間隔 = 194 msec, QRS幅 = 94 msec, QTc = 403 msecと、異常所見を認めなかった。このときのシベンゾリン血中濃度は 542.5 ng/ml と、治療域を大きく超えていた(図2参照)。

〈症例1〉

患者：66歳，女性(2006年時点)．150 cm，46 kg.

診断：発作性 AF，高血圧症，慢性腎臓病.

35歳時から高血圧を指摘され，60歳から動悸を自覚するようになった．66歳時に発作性 AF と診断され，当科を紹介された．発作が生じると非常に強い動悸が生じ，QOL が大きく障害されていた．高血圧はあるもののコントロール良好で，心電図や心エコー図検査で左室肥大の所見は認めなかった．ソタロール(80 mg/日，分2)が洞調律維持に有効であったが，著明な洞性徐脈を生じたため，シベンゾリン(200 mg/日，分2)に変更した．これによって，発作は2～3ヵ月に一度程度に抑えられ，患者のQOL も大きく改善した．シベンゾリン内服中の心電図を図1に示す．明らかなQRS幅の延長やQT延長などを認めなかった．初診から5年が経過した2011年(70歳時)のルーチン採血で，腎機能は血清

クレアチニン値で 1.23 mg/dl，推算糸球体濾過量(eGFR)は 33.8 ml/分/1.73 m²と低下していた．シベンゾリンは腎排泄が優位の薬剤であるため，血中濃度上昇を懸念して採血したところ，2ヵ月連続で治療域を大きく超えていた(図2)．そこでシベンゾリンを 200 mg/日(分2)から 100 mg/日(分2)へ減量したところ，血中濃度は基準値上限をやや上回る程度で推移するようになった．さいわい，AFの頻度もそれほど増えていないため，血中濃度をモニタリングしながらシベンゾリンの内服を継続している．しかし，今後さらに高齢となり，腎機能障害が進行した場合，どのように対処すればよいか，判断に迷うところである．本症例は，確かに小柄な慢性腎臓病合併高齢女性であるが，シベンゾリンを常用量(300 mg/日)の1/3(100 mg/日)に減量しても，なお血中濃度が治療域を超えていた点は注目に値する．“抗不整脈薬は常用量から開始する”ことの危

年月日	2011/3/9	2011/4/6	2011/5/11	2011/6/8	2011/7/6
シベンゾリン 血中濃度 (ng/ml)	542.5	630.2	228.5	286.3	289.8

治療域 (70~250 ng/ml)

200mg/日から100mg/日
へ減量

図 2
症例 1 のシベンゾリン血中濃度の推移
シベンゾリンを 200 mg/日から 100 mg/日に減量したところ、血中濃度は治療域をやや上回る程度に減少して推移した。

図 3 症例 2 の心房細動時心電図(85歳時)

血圧低下およびうっ血性心不全をきたしたため、電氣的除細動を要した。本症例には少量アミオダロン(100→50 mg/日)が著効した。

表 1 治療オプション

1. エキスパートによるカテーテルアブレーション
2. ペースメーカーを植込んだ上での I 群抗不整脈薬
3. 少量アミオダロン

険性をあらためて認識させられる。抗不整脈薬の血中濃度測定は普及しているとはいいがたいが、特に高齢者に使用する際には、副作用回避のために行うべきであろう。

“リズムコントロールに固執せずレートコントロールでも可”という考え方は、一般論としては正しい。しかし、上記した症例のように、発作時に非常に強い症状があったり、心不全をきたしたりする場合は、どうしても洞調律維持が必要になる。もう 1 例症例を呈示する。

〈症例 2〉

患者：81 歳，女性(2007 年時点)。

診断：発作性 AF。

81 歳から発作性 AF を生じるようになり、83 歳時からは、発作に伴い血圧低下とうっ血性心不全を生じるようになった。ピルシカイニド内服は、著明な洞性徐脈を生じたため継続できなかった。以後、AF を生じるたびに、電氣的除細動が必要となった。85 歳時(2011 年)、週に 1 回程度の電氣的除細動を要するようになり、当科を紹介された(図 3)。この時点で筆者が考えた治療オプションを表 1 に示す。瘦身の高齢女性であり、リスクとベネフィットを考

図4 病態に応じた抗不整脈薬の選択(ESC心房細動治療ガイドライン2012年版)
[文献2より引用改変]

慮し、アブレーションは断念した。ペースメーカー植込み後のI群抗不整脈薬投与は、短期的にはQOLを改善させるかもしれないが、むしろ副作用発現のリスクのほうが高いと考え採用しなかった。その結果、選択したのは、少量アミオダロン投与である。入院の上、100 mg/日(分1)から開始したところ、発作は完全に消失した。その後、50 mg/日(分1)に減量して外来で診療しているが、経過良好である。高齢者で洞調律維持が望まれるもののI群抗不整脈薬が使用できない、もしくは使用しがたい場合、少量アミオダロン投与がひとつの治療選択肢になると考えられる。

Ⅲ. 薬物療法からカテーテルアブレーションに踏み切るタイミング

I群抗不整脈薬治療を開始した後の、カテーテルアブレーションに踏み切るタイミングの難しさも指摘したい。症例を呈示する。

〈症例3〉

患者：51歳，男性(2001年時点)。

診断：発作性AF，高血圧症。

51歳で初発した発作性AF例である。発作時の症状が強く、抗不整脈薬投与を希望した。フレカイニド(150 mg/日，分3)が有効であったが、55歳時に無効になった。この時点でカテーテルアブレーションをすすめたが、同意が得られなかった。種々の抗不整脈薬を投与したところ、フレカイニド(100 mg/日，分2)とアプリンジン(40 mg/日，分2)の併用で、発作はほぼ消失した。I群抗不整脈薬の併用であり、望ましい処方とはいえないが、患者自身の“試行錯誤”の結果、最も有効であった。しかし、61歳時にこの処方も無効となり、ようやくアブレーションを受ける決心がついた。熟練した医師によってアブレーション(肺静脈隔離のみ)が施行されたが、2ヵ月後に再発した。再アブレーション(肺静脈隔離+ganglionated plexusアブレーション)にて発作は消失し、以降、抗不整脈薬を投与することなく、

図5 抗不整脈薬およびアブレーションによるリズムコントロール(ESC心房細動治療ガイドライン2012年版)

a: 通常は肺静脈隔離のみ, b: 広範囲な左房アブレーションが必要, c: 冠動脈疾患には注意, d: 肥大大心には推奨されない

[文献2)より引用改変]

現在まで洞調律が維持できている。本症例は、初診時(51歳)には左房径は正常であったが、アブレーション施行時(61歳)は、心エコー図検査で45.1mmと拡大していた。10年間にわたるI群抗不整脈薬投与中に、リモデリングが進行していたことが示唆される。より早期にアブレーションを受けていれば、初回アブレーションのみで根治できた可能性が高かったと思われる。本症例のように、アブレーションが望ましいにもかかわらず、抗不整脈薬がある程度有効であると、いたずらに時間が経過し、成功率が高いアブレーションのタイミングを逸してしまうことになりかねない。たとえ抗不整脈薬による洞調律維持療法が奏功していても、長期的には無効になる可能性が高い。したがって、十分なイン

フォームドコンセントの上、早めのアブレーションも治療選択肢として提示すべきである。

IV. Dronedaronが使用できない本邦での抗不整脈薬の使い分け

図4は、欧州心臓病学会(ESC)AFガイドライン2012年版からの引用である²⁾。基礎心疾患がないか、あっても軽微な場合、dronedaron、フレカイニド、プロパフェノンまたはソタロールで治療を開始し、無効であればアミオダロンへの変更が推奨されている。基礎心疾患を合併している場合、左室肥大を合併した高血圧性心臓病ではdronedaron→アミオダロンが、冠動脈疾患ではソタロール→dronedaron→アミオダロンが、心不全では最初か

表2 正常心機能例における抗不整脈薬による洞調律維持療法の問題点と解決法(案)

1. 抗不整脈薬(特にI群薬)を長期処方していると、患者は高齢者になり、副作用発現頻度が増加する
→血中濃度のチェックを行い減量を図る。少量アミオダロンへの切り替えもひとつの選択肢になるかもしれない
2. 抗不整脈薬が有効であると、カテーテルアブレーションのタイミングを逸してしまう可能性がある
→アブレーションによる根治が期待できる患者には、十分なインフォームドコンセントの上、早期のアブレーションを考慮する
3. Dronedaron が開発中止になった
→I群抗不整脈薬が無効の場合、即、アミオダロンへの変更というのは現実的でない。レートコントロールや患者の希望に応じてアブレーションも考慮する

らアミオダロンが、それぞれ推奨されている。Dronedaronは、“重篤な副作用が少なくアミオダロンに劣らぬ効果が期待される”ことから、アミオダロンの前段階での使用が推奨されている印象を受ける。筆者も、dronedaronがI群抗不整脈薬からアミオダロンへの“橋渡し”的存在になるのではないかと期待していた。しかし、最近、dronedaronの有用性を否定する大規模試験が相次いで報告された。ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease)は心不全患者を対象にした試験であるが、dronedaronが心不全の悪化による死亡を増加させた³⁾。また、PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy)では、dronedaronが、高リスク持続性AF患者において、心不全および脳卒中の発生、および心血管系の原因による死亡率を上昇させた⁴⁾。以上の結果を受けて、本邦ではdronedaronの開発が中止された。

図4からdronedaronを削除すると、抗不整脈薬の選択肢はかなり限られたものになるが、本邦はまさにその状況にある。このフローチャートに従うと、基礎心疾患がないか、あっても軽微な場合にはフレカイニド、プロパフェノンまたはソタロールを

第一選択とし(本邦では、これらのほかにピルシカイニド、シベンゾリン、ジソピラミド、ペプリジルなども選択可能である)、これらが無効な場合はアミオダロンが推奨されることになる。しかし、これに該当する患者にアミオダロンを投与することは、筆者自身にも抵抗感があるし、多くの医師も同感であろう。また、このような患者はアブレーションの成功率も高いので、アブレーションが施行される場合が多い。ESCガイドライン2012年版では、アブレーションを組み込んだリズムコントロール法を提唱している(図5)。ここで注目したいのは、抗不整脈薬による薬物療法を行うか、アブレーションを行うかについて、“患者自身の選択”に委ねられている点である。すなわち、レベルの高いアブレーションが可能であることを前提にして、十分なインフォームドコンセントを行った上で、どちらの治療を受けるかを患者自身に選択してもらうことを推奨しているといえよう。

V. おわりに

抗不整脈薬による洞調律維持療法の問題点と解決法(案)を表2に示した。I群抗不整脈薬に生命予後改善効果はなく、その使用目的はQOLの改善、すなわちAFに伴う症状の改善に限定される。また、それが投与可能な対象は、基礎心疾患がないか、

あっても軽微な場合のみである。“正常心機能の孤立性 AF”と思っても、5年、10年経過すると、“腎機能をはじめ全身の臓器に、加齢に伴う機能障害を有する高齢者に見られる AF”へ移行するが多い。抗不整脈薬、特に I 群抗不整脈薬に固執せず、レートコントロール、少量アミオダロン、カテーテルアブレーションといったオプションも選択肢であることを念頭に、個々の患者に対して適切な治療を行うことが大切である。

〔文 献〕

- 1) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, and the CAST Investigators : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med, 1991 ; 324 : 781 ~ 788
- 2) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S ; Document Reviewers, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blömstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidebüchel H, Helder M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW : 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J, 2012 ; 33 : 2719 ~ 2747
- 3) Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J ; Dronedarone Study Group : Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med, 2008 ; 358 : 2678 ~ 2687
- 4) Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH ; PALLAS Investigators : Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med, 2011 ; 365 : 2268 ~ 2276