心房細動治療の最前線：抗凝固療法とカテーテルアブレーション

奥村 謙

要 旨

心房細動（AF）の治療では、心原性脳梗塞予防を第一とし、次にAF自体へのアプローチ（リズムおよびレート治療）を行う。CHADS₂スコアで示される脳梗塞発症のリスク因子を評価し、中等度以上のリスク例にはガイドラインに準拠した抗凝固療法を継続して実施する。最近、新規抗凝固薬が相次いで市販されているが、いずれもいわゆるモニタリングが不要で、固定用量で投与可能で、また頭蓋内出血の副作用も少なく、使用しやすい薬剤と言える。しかし抗凝固薬であることに変わりはなく、その適応、用量設定など、患者背景に応じて適正に使用することが肝要である。一方、カテーテルアブレーションの進歩には目覚ましいものがあり、最近の3次元マッピングの発展等により、AFに対しても積極的に適用されている。とくに発作性AFに対するアブレーションの効果はほぼ確立され、最新のガイドラインでもクラスI適応に位置づけられた。今後のAF治療は大きく転換されるであろう。

〔日内会誌 101：2964～2972, 2012〕

Key words 心房細動, 心原性脳梗塞, 新規抗凝固薬, カテーテルアブレーション

はじめに

心房細動（atrial fibrillation：AF）の治療として、リズムまたはレート治療と血栓塞栓症予防のための抗凝固療法が挙げられる。生命予後の観点からは心原性脳梗塞予防がもっとも重要で、リスクを有する例には適切な抗凝固療法が必要となる¹⁾。最近、ワルファリンに替わりうる新規抗凝固薬が相次いで市販されたが、出血性合併症を最小に抑えつつ、ワルファリンと同等またはそれ以上の抗塞栓効果が期待される。AF治療

のもう一つの取り組みは非薬物的アプローチによるリズム治療で、肺静脈隔離を中心とするカテーテルアブレーションにより、とくに発作性AFの再発予防が可能となっている。本稿ではAF治療の最前線として、新規抗凝固薬を用いた心原性脳梗塞予防とカテーテルアブレーションについて概説する。

1. AFの生命予後を規定する心原性脳梗塞

住民5,209人を対象としたFramingham研究により²⁾、AF発症例(621例)の累積死亡率は男性、

弘前大学大学院医学研究科循環呼吸腎臓内科学

The Cutting-edge of Medicine; The frontline of the treatment of atrial fibrillation: Anticoagulation therapy and catheter ablation.

Ken Okumura: Department of Cardiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan.

図 1. 心房細動治療の流れ (文献 7 より引用). 「心房細動イコール抗不整脈薬療法」ではなく, 症状・合併疾患の評価後, まず血栓塞栓症のリスク評価を行い, 必要があれば抗凝固療法を開始する.

女性とともに年齢・性別を一致させた AF 非発症例 (1,242 例) より有意に高いことが示されている. ロジスティック回帰分析では, AF 例の死亡オッズ比は男性 1.5 倍, 女性 1.9 倍で, AF は独立した生命予後悪化因子であった. 一方, カナダ空軍の新入パイロット 3,983 人を 44 年間観察し, 新たに AF を発症した 299 例と非 AF 発症例の予後と比較した Manitoba Follow-up 研究において³⁾, AF 例の相対調整リスク比は全死亡が 1.31 と高く, とくに脳卒中による死亡が 2.48 と高く, 脳卒中を除く心血管死亡は 1.37 であったことが示された. AF 例の脳梗塞発症リスクは非 AF 例に比して 5.6 倍に増加すると報告されている⁴⁾. AF 例の生命予後は非 AF 例に比して不良で, とくに脳卒中発症とこれによる死亡率が高い.

2. AF の治療戦略

以前はリズム治療 (抗不整脈薬療法) により, 洞調律が維持され, 症状と運動耐容能低下が改善され, 脳梗塞発症リスクも減少すると考えられてきた. しかし, 2000 年以降にリズムおよびレート治療を比較した欧米の臨床研究により,

レート治療は症状軽減と QOL (quality of life) の改善に有用で, 抗不整脈薬療法に比してむしろ安全であること, そして抗不整脈薬により洞調律が維持されていると判断されても心原性脳梗塞の高リスク例には抗凝固療法を継続する必要があることが示された⁵⁾. 一方, わが国で実施された J-RHYTHM 試験の結果では⁶⁾, 発作性 AF 例において, 生命予後は両治療戦略間で差を認めなかったが, 症状と QOL の観点からはリズム治療の有用性が認められた. すなわち, AF 自体に対する治療戦略と心原性脳梗塞予防のための抗凝固療法は同時進行で進めなければならないのである. 生命予後の観点からは脳梗塞の予防が重要であり, 従って AF 患者を診た場合, まず抗凝固療法の可否を検討すべきである.

3. ガイドラインより見た AF 治療の進め方

わが国では 2008 年に「心房細動治療 (薬物) ガイドライン」¹⁾が, 2009 年に「不整脈薬物治療ガイドライン」が改訂された. 欧米では 2006 年に ACC/AHA/ESC ガイドラインが, 2010 年に ESC/EHRA ガイドライン⁷⁾が, さらに 2011 年 2

図2. 2011年日本循環器学会「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」(文献8より引用)。

月にダビガトランに焦点を当てた2011 ACCF/AHA/HRSアップデートが発表された。わが国でも2011年8月に日本循環器学会より「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」⁸⁾が発表された。それぞれの国の状況に応じたAF治療指針が示されているが、治療の進め方は共通している。2010年ESC/EHRAガイドライン⁷⁾のAF治療の進め方を図1に示す。

1) 症状の強さと合併疾患の評価

心電図診断とともに、AFに基づく症状の程度を評価し、合併疾患の初期診断を行う。AFのコントロール不良例(洞調律維持ができないかAF時のレートが85拍/分以上)は症状が強く、QOLも障害されることが報告されている⁹⁾。

2) 血栓塞栓症リスク評価と抗凝固療法

CHADS₂スコアで表されるリスク因子を評価する(図2)⁸⁾。2010年ESC/EHRAガイドラインでは、75歳以上を2点と高くし、さらに冠動脈、末梢動脈などの血管疾患(V)、年齢が65歳から

74歳(A)、そして女性(Sc)も1点として追加し、最大9点での評価を推奨している(CHA₂DS₂-VAScスコア)⁷⁾。V、A、Scは、わが国ではその他のリスクとして記載されている。合計点数が0点は低リスク、1点は中等度リスク、2点以上は高リスクと評価し、抗凝固療法の適応を決定する。

3) AFへの対応

持続性(慢性)AFにはβ遮断薬、ジゴキシンなどによりレート治療を行う。安静時の心拍数を60～80拍/分、運動時は90～115拍/分を目標とする。

発作性AFで症状が強い場合、心疾患を認めない孤立性AF例にはI群抗不整脈薬が、心機能低下例(不全心)に対してはアミオダロンが適応となる。抗不整脈薬が無効で症状が強い例に対してはカテーテルアブレーションが推奨される。

表. 新規抗凝固薬プロファイルの比較

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
阻害ターゲット	IIa	Xa	Xa	Xa
プロドラッグ	Yes	No	No	No
生物学的利用率	6.5%	80～100%	60%	50%
半減期	12～14時間	8～11時間	12時間	9～11時間
腎排泄率	80%	36% (66%)	25%	40%
投与回数	1日2回*	1日1回*	1日2回	1日1回
相互作用	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp
開発会社	ベーリンガーインゲル ハイム	バイエル/ジョンソン &ジョンソン	ブリストルマイヤーズ スクイブ/ファイザー	第一三共

*適応症により異なる

4. 新規抗凝固薬を用いた抗凝固療法

ワルファリンの血栓塞栓症予防効果（リスク減少率 60～70%）は明らかであるが、長期間効果を維持することは必ずしも容易でない。また、治療域が狭いために出血性合併症も起きやすく、脳梗塞発症リスクが高い高齢者ほどワルファリン治療中の脳出血が多いというジレンマも抱えている¹⁾。

最近、新規抗凝固薬が相次いで開発、承認、市販され、抗凝固療法は新しい時代を迎えた(表)。非弁膜症性AF例(平均年齢 71 歳, 平均CHADS₂ スコア 2.1, 脳梗塞・TIAの既往 20%)を対象として実施されたRE-LY試験により¹⁰⁾, 直接抗トロンビン薬ダビガトラン(商品名プラザキサ®)は、大出血のリスクを高めることなく脳卒中/全身性塞栓症をワルファリンと同等(低用量の場合)またはそれ以上に(通常用量の場合)抑制することが示された。本試験で注目すべきは、頭蓋内出血の発生頻度がワルファリン群で 0.76%/年であったのに対して、ダビガトラン 150 mg×2 回/日群で 0.32%/年, 110mg×2 回/日群で 0.23%/年と有意に低いことがある。

同様に非弁膜症性AFを対象としたROCKET AF試験¹¹⁾(わが国ではJ-ROCKET AF試験)により、活性型第X因子(Xa)阻害薬リバーロキサ

バン(商品名イグザレルト®)投与後の脳卒中/全身性塞栓症および重大なまたは臨床的に問題となる出血の発生がワルファリンに比して非劣性であることが示された。ROCKET AF試験の特徴は、平均年齢 73 歳, 平均CHADS₂ スコア 3.5, 脳梗塞・TIAの既往が 55% と、ダビガトランよりも血栓塞栓, 出血のハイリスクAF例を対象として実施されたことである。頭蓋内出血の発生頻度は、ワルファリン群で 1.6% であったのに対し、リバーロキサバン群は 0.8% と低かった(J-ROCKET AF試験)。頭蓋内出血が少ないことは新規抗凝固薬の特徴と言えるだろう。Xa阻害薬として、今後アピキサバン、エドキサバンが上市される予定である(表)。

1) ダビガトランを用いた抗凝固療法

2011 年 3 月に市販されたのを受け、図 2 の緊急ステートメントが日本循環器学会ホームページに公表された⁸⁾。非弁膜症性AFでCHADS₂ スコア 1 点以上の例にダビガトランが推奨されており、ワルファリンより推奨範囲が拡大された。これはRE-LY試験のサブ解析により、CHADS₂ スコア 0～1 点(0 点の例は全体の 2.5%), 2 点, 3～6 点のすべての群で一貫した有効性と安全性が確認されたためである¹⁰⁾。

ダビガトランは腎排泄性(約 80%)の薬剤のため、投与する前に腎機能(クレアチニンクリアランス, CCr)をチェックする必要がある。腎

機能低下例では血中濃度が高値となり、出血性副作用が危惧されるためである。通常投与量は1回150 mgを1日2回であるが、CCrが50 ml/分未満であれば低用量（1回110 mgを1日2回）を投与し、30 ml/分未満であれば禁忌となる。70歳以上の高齢者、抗血小板薬併用例、出血リスクを有する例にも低用量が奨められる。投与中は服薬アドヒアランスを確認するとともに出血の有無（貧血の有無）に注意する。またCCrも半年に1回くらいはチェックすることが望ましい。投与中の凝固系モニターは不要であるが、服薬前の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が高値（例えば60秒以上）であれば出血のリスクが高くなる。

2) リバーロキサバンを用いた抗凝固療法

非弁膜症性AFが適応となる。CHADS₂スコアから見た適応はガイドラインでは未だ示されていないが、上記のROCKET AF試験の対象より考慮すると、とくに二次予防において有用と考えられる。

本剤の特徴は1日1回の投与で有効なことがある。投与量は、欧米では1日1回20 mgであるのに対し、わが国では薬理動態の検討結果から1日1回15 mgに設定された。約1/3が活性体のまま腎排泄されるため、CCrが50 ml/分未満であれば1日1回10 mgに減量する。30 ml/分未満の例には投与しない方が望ましい。ダビガトランと同様に高齢者、抗血小板薬併用例、出血リスクを有する例にも低用量が奨められる。出血リスクのモニターとして、プロトロンビン時間が有用とされている。服薬前のプロトロンビン時間が例えば対照の1.5倍以上に延長していれば出血リスクが高いかもしれない。

5. カテーテルアブレーション

AF根治を目指したアブレーション治療は本邦でも多くの施設で実施され、年間約1万3,000

例にも達する。とくに発作性AFに対する効果は高く、安全性もほぼ確立され、薬物治療抵抗性で症状の強い例には積極的に適用される治療法と言える。

1) AFの起源としての肺静脈

発作性AF例ではしばしば心房期外収縮が頻発し、これが引き金となってAFを発症する。図3Aは発作性AF例の電気生理検査で、右上肺静脈内の高頻度興奮（異常発火、赤矢印で示す）により一過性のAFが起きている。肺静脈はAFの起源のみでなく、AFの維持にも重要な役割を果たしている。そこで肺静脈を左房から電気的に隔離する肺静脈隔離術が考案され、現在のAFアブレーションの基本となっている。

2) 持続性AFと心房リモデリング

持続性AFは自然停止せず、洞調律復帰に薬剤や直流通電を要するAFで¹⁾、肺静脈のみでなく心房内にもAF維持機構（基質）が形成されている。リモデリングと呼ばれ、不応期短縮を中心とする電气的リモデリングと心房筋の肥大、線維化を中心とする構造的リモデリングからなる³⁾。肺静脈隔離のみでは不十分なことが多く、とくに左房内の不整脈基質に対するアプローチが必要となる。手技的に難易度は高くなるが、3次元マッピング・イメージング等の進歩、支援により、成績の向上が期待される。

3) 広範囲肺静脈隔離術（circumferential pulmonary vein isolation：CPVI）

肺静脈入口部左房側の前庭部で肺静脈周囲を含め広範囲にアブレーションし、肺静脈を左房から電気的に隔離する方法である。肺静脈内だけでなく、入口部から前庭部で発生する異常発火の抑制にも有効である。発作性AFではCPVIが基本となり、症例により左房天蓋や僧帽弁峡部の線状アブレーションを追加する。持続性AFはCPVIのみでは不十分なことが多く、左房天蓋や僧帽弁峡部アブレーションに加え、CFAE（complex fractionated atrial electrogram）と呼ばれる

図 3. 発作性心房細動 (50 歳代男性). A: 右上肺静脈内の高頻度異常発火により (赤矢印) 一過性の心房細動が起きている. B: 肺静脈隔離術後に発生した右上肺静脈内の高頻度発火. 左房には伝導していません洞調律が維持されている.

図 4. CARTO3 システムを用いた広範囲肺静脈隔離術.

図 5. 発作性および持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションと抗不整脈薬療法の効果の比較（前向き無作為比較試験のメタ解析）（文献 14 より引用）

異常電位部に対するアブレーションが行われることもある。

CPVIでは 4 本の肺静脈を確実に隔離する必要

があるが、最新の 3 次元マッピング・イメージングにより、手技的にも容易となり、また X 線被曝量を減少させることが可能となる。図 4 は

CARTO3 システムを用いたCPVIの実例である。図3BはCPVI後に発生した右上肺静脈内の高頻度発火で、肺静脈はAF様に興奮しているが(破線矢印)、左房には伝導しておらず、洞調律が維持され、CPVIの有効性が示されている。

4) AFアブレーションの成績・合併症とガイドラインにおける位置づけ

発作性AFに対するアブレーションの成功率は、最近では70~80%以上との報告が多い¹²⁾。長期成績の報告は少ないが、1回(中央値、1~3回)のアブレーションにより5年後に約80%の例で洞調律が維持されており、慢性AFに移行した例は2.4%にすぎなかった¹³⁾。一方、持続性AFに対する成績はCPVI単独で20~61%、CFAEアブレーションでは9~85%と様々である。抗不整脈薬使用なく70%以上で洞調律維持が可能と報告されているが、この成績はアブレーションを2~3回繰り返した結果である。

以上の成績は、他の上室頻拍アブレーションの成績が90%以上であることを考慮すると必ずしも良好とは言えない。しかしながら抗不整脈薬の効果と比較するとその効果は歴然としている。図5は薬物治療抵抗性発作性AFおよび持続性AFに対するアブレーションと抗不整脈薬療法の効果を比較した前向き臨床研究のメタ解析の結果で、いずれのAFもアブレーションの方が優れていることが示された¹⁴⁾。

AFアブレーションの合併症として左房食道瘻、肺静脈狭窄、血栓塞栓症、心タンポナーデ、迷走神経および横隔膜神経障害などが報告されている。1995年~2006年の45,115件のAFアブレーションの解析結果によると、1,000例のAFアブレーションにおいて死亡率は0.098%であった¹⁵⁾。

以上のアブレーションの成績、合併症の頻度を考慮し、日本循環器学会「不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版)」¹²⁾では、薬物治療抵抗性の有症候性発作性心房細動に対するアブレーションを「年間50例以上のAFアブレーションを実施している施設で行われる場合」という条件付きでクラスI適応とした。実施症例数を条件とした理由は、AFアブレーションの安全かつ確実な実施には高度の技術と経験、そして設備等が求められるため、また有用性に関するエビデンスも症例数の多い施設からの報告であるためである。持続性AFに対するアブレーションはいまだクラスIとするだけのエビデンスに乏しく、現時点ではクラスIIaに位置づけられている。

再発をいかにして抑制するかがもっとも大きな課題である。CPVI後の経過中に約80%の症例で4本の肺静脈中平均2.5本に再伝導が生じ、AF再発につながることを示されている。恒久的な肺静脈隔離が可能となればAF再発予防が可能となるが、未だ有効な手段は確立されていない。エネルギー源(冷凍凝固法など)やアブレーション法(バルーンアブレーションなど)とともに今後の検討を要する。最後に、抗凝固療法の継続、中止も大きな課題として残っている。AF再発の有無の評価法が問題となり、とくに無症候性AFへの対応は非常に困難となる。血栓塞栓症ハイリスク例に対しては、たとえアブレーション後に再発がないと判断されても抗凝固療法是継続すべきであろう。

5) AFアブレーションの課題

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：奥村 謙：講演料(ジョンソン・エンド・ジョンソン, 日本ベーリンガーインゲルハイム, バイエル薬品)

文 献

- 1) 日本循環器学会合同研究班報告：心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). Circ J 72 (Suppl. IV): 1581-1638, 2008.
- 2) Benjamin EJ, et al: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation 98: 946-952, 1998.
- 3) Krahn AD, et al: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 98: 476-484, 1995.

- 4) Lin HJ, et al : The Framingham Study : Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. *Stroke* 26 : 1527-1530, 1995.
- 5) The 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* 347 : 1825-1833, 2002.
- 6) Ogawa S, et al for the J-RHYTHM Investigators : Optimal Treatment Strategy for Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ J* 73 : 242-248, 2009.
- 7) Camm AJ, et al : Guidelines for the management of atrial fibrillation : The task force for the management of atrial fibrillation of the ESC. *Eur Heart J* 31 : 2369-2429, 2010.
- 8) 日本循環器学会 : 心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント. <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>
- 9) Le'vy S, et al : Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The ALFA study. *Circulation* 99 : 3028-3035, 1999.
- 10) Connolly SJ, et al : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361 : 1139-1151, 2009.
- 11) Patel MR, et al : Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365 : 883-891, 2011.
- 12) 日本循環器学会 : 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS_2011_okumura_h.pdf
- 13) Ouyang F, et al : Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation : lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 122 : 2368-2377, 2010.
- 14) Parkash R, et al : Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation : a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22 : 729-738, 2011.
- 15) Cappato R, et al : Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 53 : 1798-1803, 2009.