

心房細動の治療 (Management of atrial fibrillation: Gregory YH Lip et al)

The Lancet, Aug18-24, 2007

西伊豆早朝カンファランス 2007. 9 仲田

Framingham study によると 40 歳で今後 Af を発症する risk は男性 26%、女性 23% なので 40 歳以上では男女とも 1/4 は発症することになる。 Af 発症の最大要因は高血圧であるが、病院の患者に限れば冠動脈疾患と心不全が最大要因である。

Af には American College of Cardiology, American Heart Foundation, European Society of Cardiology の 2006 年のガイドライン、英国では National Institute for Health and Clinical Excellence の 2006 年のガイドラインなどがある。

1. Af の治療戦略

Recurrent atrial fibrillation は 2 回以上の Af の episode を起したときで、発作性と持続性がある。発作性 (paroxysmal) Af は 7 日以内に治まる場合、持続性 (persistent) Af は発作を治めるのに DC や薬剤が必要な場合を言う。DC も無効なのを永続性 (permanent) Af という。 Subtype が何であろうと risk に応じた抗凝固治療は必須である。

Paroxysmal Af と persistent Af では rhythm control か rate control、あるいはその両者が必要である。

2. 新規 Af 発症

新規発症の Af 患者の多くは自然に sinus rhythm に変わる。

a. Acute ventricular rate control

AV nodal blocking agent (verapamil:ワソラン、diltiazem:ヘルベッサ、ブロッカー、digoxin)などを静注または経口で心拍数 100/m 以下を目標とする。

ワソランとヘルベッサは non-dihydropyridine(rate-limiting)calcium blocker で AVnode の伝導を遅らせ Af での心室 rate のコントロールに有効である。ワソラン静注は negative inotropic action がより強いので左室不全や低血圧がある場合はヘルベッサの方が好まれる。

ブロッカー (プレビブロック、セロケン、インデラル) は交感神経抑制により AVnode の伝導を遅らせ、手術後など交感神経緊張状態で特に有効である。プレビブロックを除くとブロッカーはヘルベッサより onset が遅い。プレビブロックは半減期が極短い (3.8 分) のでモニターと滴定には注意を要する。ブロッカーも Ca ブロッカーも低血圧や心不全では注意が必要である。

急性心不全に伴う Af では利尿剤や血管拡張剤で肺うっ血を取ることが心拍数を減らすに役立つ。Digoxin は negative chronotropic action と positive inotropic action があるから心不全に伴う Af では第一選択である。低血圧患者では ブロッカーや Ca ブロッカーの代わりに digoxin を使うのが良い。Digoxin の効果は AVnode での迷走神経興奮によるから onset には数時間かかる。同じ理由で digoxin は交感神経緊張状態である手術後や敗血症、心筋梗塞、肺疾患などの急性期では無効である。

ブロッカーとワソラン併用は ventricular asystole を起すことがあるのでやめよ。

WPW に伴う (preexcitation) Af では digoxin、ブロッカー、Ca ブロッカーなどの静注は禁忌であり抗不整脈薬の flecainide(タンボコール)、amiodarone(アンカロン)などを使う。重症心不全、低血圧で他の薬が使えないときは amiodarone(アンカロン)静注が安全かつ有効である。低血圧と徐脈を起こすことがある。

急性の Af で薬剤または DC による除細動を予定している時はヘパリンを開始し、さらに抗凝固療法を考える。

b. Cardioversion

新規発症 Af の 50%は 24 時間以内に洞調律に戻る。48 時間以内の NVaf (nonvalvular Af) であればヘパリン使用下で cardioversion は血栓の risk も少ない。48 時間以上続く Af や心疾患で血栓の可能性がある場合は cardioversion 前に 3 週間の経口抗凝固剤 (INR2.0 以上で) 使用が推奨される。

または食道エコーで心房血栓を否定しヘパリン (unfractionated heparin あるいは low-molecular-weight heparin) を静注すれば即時の cardioversion が可能である。左心耳がよく見えぬ時は経口抗凝固剤 3 週使用した後で行う。Cardioversion 後も最低 4 週間はワーファリンを使用する。これにより脳塞栓の可能性は 6、7%から 1%以下になる。脳塞栓の可能性の高い患者ではワーファリンは一生使用する。

Af 再発のリスクファクターは cardioversion の失敗、僧帽弁疾患、左室不全、左房拡大、12 ヶ月以上の Af 歴、以前の Af 再発歴などである。

Af が 7 日以上続いていると自然に洞調律に戻る可能性は大きく減り電氣的、薬剤的 cardioversion が必要になる。48 時間以内の Af は電氣的でも薬剤でも同様の効果であるがそれ以上続く Af は電氣的 cardioversion の方が有効である。電氣的除細動の成功率は 90% 以上であるが鎮静あるいは麻酔を要する。薬剤による除細動では鎮静はいらない。

48 時間以内の Af であれば class Ⅲ 群の抗不整脈薬 (AAD) で 24 時間以内に 47% から 84% で洞調律に戻る。48 時間以上続く Af では薬剤では 15 から 30% 位しか洞調律に戻らない。冠動脈疾患や左室不全などの器質的心疾患がある時は class Ⅲ 群は proarrhythmia のリスクがあるので禁忌である。

器質的心疾患がなければ Ic の flecainide (タンボコール)、propafenone (プロノン) や、Class Ⅰc の ibutilide を用い、失敗したら Class Ⅲ の dofetilide, amiodarone (アンカロン)、sotalol (ソタコール) などを用いる。

冠動脈疾患や左室不全がある時は Class Ⅲ の ibutilide, dofetilide, amiodarone (アンカロン)、sotalol (ソタコール) を用いる。

重症の左室肥大がある時は Class Ⅲ の amiodarone (アンカロン) を用いる。

抗不整脈薬 (AAD) が失敗したら電氣的除細動を行うが Class Ⅲ C (タンボコール、プロノン) や Class Ⅰc (アンカロン、ソタコール、ibutilide) で前処置しておくで電氣的除細動を助けまた Af 再発を防げる。アンカロンもソタコールも Af を洞調律にするのに同様の効果である。

2 . Rate control か、rhythm control か。

いくつかの臨床 trial では、Af の rate control か、rhythm control かで死亡率、出血、塞栓発症などに有意差はなかった。 洞調律 (抗不整脈薬使用の有無に関わらず) は死亡率を有意に低下させるが、抗不整脈薬の使用は死亡率を上昇させた。

Rate control をするか rhythm control をするかに関わらず 抗凝固治療は重要である。

Valvular heart disease のある 40 歳以下の Af 患者で rhythm control により死亡率、ADL などは有意に改善した。

NICE guideline では persistent Af で、冠動脈疾患のある 65 歳以上の患者と抗不整脈薬が禁忌の患者、CHF のない患者では rate control が妥当としている。

一方、rhythm control が選択となるのは有症状の患者、65 歳未満の患者、lone Af で初診の患者としている。

a. 洞調律の回復と維持

2 相性 (biphasic) DC の導入により除細動は 90% に達する成功率となっているが persistent Af では DC の前後に抗凝固療法が必須である。 DC の後、洞調律を維持するのはもっと難しい。Class Ⅲ の抗不整脈薬は器質的心疾患がある時は避けるべきである。

薬剤による Torsades de pointes(Tdp)は低 K や低 Mg、左室不全、VT の既往、QT 延長、徐脈などがあると起こりやすくなる。収縮期心不全 (systolic heart failure) があるときは amiodarone(アンカロン)や dofetilide が洞調律を保つのに安全で有効である。Dofetilide 使用には入院、QT 間隔の監視が必要である。

アンカロンは他の抗不整脈薬に比し proarrhythmia を起す可能性は低いが肺線維症や肝、甲状腺障害を起す。アンカロンは長期使用で副作用が多いので重症心疾患で他の薬が使えないときの最後の手段として使え。

Non-iodinated amiodarone の Dronedarone が治験中である。

3 . 合併症

左室肥大や心不全がある時 ACE-I や ARB 使用は Af を予防する。冠動脈疾患や左室不全がある時スタチンは Af を予防する。Af に高血圧が合併する時も高血圧のコントロールは重要である。Af で s BP140 以上あると抗凝固治療をしていても stroke や全身の塞栓のリスクは増加する。甲状腺疾患も Af と密接な関係がある。

4 . 非薬物的アプローチ

surgical maze procedure

開胸心手術 (僧帽弁の手術、バイパス術) の際に心房や肺静脈付近を切開して伝導傷害を作って Af を止めるもの。成功率 85% ~ 95%。左心耳を縫縮したり切除して塞栓予防することも。

atrial pacing, defibrillation

catheter ablation

AVnode の ablation と permanent pacing を行うもので抗凝固療法が一生必要。

右室 pacing 後の心不全や左室不全の患者では AVnode の ablation 後 biventricular device も良い。肺静脈は paroxysmal Af の最も多い発火源 (arrhythmogenic foci) でありついで SVC, coronary sinus, 左房後壁、Marshall 静脈、心房中隔がある。これらの ablation により paroxysmal Af の 80 ~ 90% に有効である。Persistent Af の場合には pulmonary vein のみでなく他の部位の ablation も必要である。

しかし ablation の 6% に重篤な合併症(vascular access に伴う事故、脳塞栓、肺静脈閉塞、TIA, proarrhythmia, 弁損傷、横隔神経損傷、食道・気管損傷) がある。また再発もある。薬剤治療に反応しない Af、amiodarone の替わりとして、あるいは若人で lone Af、CHF 合併症例などが ablation の適応である。

cardiac resynchronization treatment(CRT)

CRT で 90%は洞調律に戻るが 6 ヶ月で 72%は Af が再発している。

5 . 抗凝固療法

NVAF (non-valvular Af) では血栓、脳塞栓のリスクは 4 ~ 5 倍になる。

14423 例の 13 trials でワーファリンにより脳塞栓、全身血栓のリスクは placebo に較べて有意に低かった (relative risk 0.33 [95% CI 0.2-0.45])。頭蓋内出血のリスクは placebo と比べて有意差はなかった。更に経口抗凝固剤使用であらゆる原因による死亡率が下がった。

アスピリンよりワーファリンが脳塞栓、全身血栓の減少に有用だった。

BAFTA(Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study)でアスピリン(75 mg)よりワーファリン(INR 2 から 3)が stroke 予防に優れていることが確定された。出血については両者に差はなかった。

Af でハイリスク患者の脳梗塞予防でアスピリンはワーファリンの代わりにはならない。

Af は血管疾患と合併することが多いからアスピリンは血管疾患の改善にはなる。

Af 患者で、PCI (percutaneous coronary intervention) の後、アスピリンに加えプラビックスの併用が増加している。PCI のあとガイドライン (ACC/AHA/ESC) では低量アスピリン (100mg 以下) またはプラビックス (75mg) または両者とワーファリンとの併用を推奨しているが出血のリスクは増加する。

さらに維持療法はプラビックス (75mg) とワーファリン (INR 2 から 3) を併用する。プラビックスは bare metal stent の場合は最低 1 ヶ月、sirolimus-eluting stent の場合は最低 3 ヶ月、paclitaxel-eluting stent の場合は最低 6 ヶ月、特殊例では 12 ヶ月。それ以後は coronary event がなければワーファリン単独使用とする。

NVAF (nonvalvular Af) で塞栓の可能性が高い場合 (TIA や脳梗塞の既往、75 歳以上で DM、血管疾患、高血圧合併。弁疾患、心不全、左室不全) はワーファリン使用するが、ワーファリン禁忌の場合はアスピリン 75mg から 300mg 使用。

NVAF で塞栓の可能性が中等度の場合 (65 歳以上でハイリスクでない時、75 歳以下で DM や高血圧、血管疾患合併例) はワーファリンあるいはアスピリン使用。

NVAF で塞栓の可能性が低い場合 (65 歳以下で塞栓の既往がなくリスクのない時) はアスピリン 75mg から 300mg 使用。

80 歳以上で major bleeding を起す確率は 13.1/100person-years であり 80 歳未満では 4.7

である。80歳以上でワーファリン（INR4.0以上）使用すると出血リスクは増加する。ヨーロッパではワーファリンはその利益を説明しても拒否する患者も多い（informed dissent）。

6. 今後の展望

Afの病理で炎症は重要であり、Af患者でCRPと脳梗塞発症とも関連があるようだ。

炎症はAfに先駆けて存在し、その持続や凝固亢進状態とも関係する。

PUFA s（n-3 polyunsaturated fatty acids）やスタチンは抗炎症効果があり抗不整脈作用を持つようである。冠動脈バイパス術後、PUFA sやスタチン使用で術後のAfが減るらしい。

まとめ

1. 40歳以上で1/4はAfを発症する。
2. 新規発症Afの多くは自然にsinus rhythmに変わる。
3. Afのrate controlにはワソラン、ヘルベッサ、ブロッカー、ジゴシンを。 Afで左室不全や低血圧がある時はワソランよりもヘルベッサを。目標100/分以下。
4. 術後Af（交感神経興奮）にはブロッカー（ブレビブロック、セロケン、インデラル）
5. 心不全、低血圧でのAfにはジゴキシンが第一選択。術後Afには無効。

6. ブロッカーとワソラン併用は不可（ventricular asystole起す）。
7. WPWに伴うAfでは上記の薬剤は禁忌。タンボコール、アンカロン使用。
8. 重症心不全、低血圧で他の薬が使えぬときのAfにはアンカロン。
9. 48時間以内のAfは薬剤でもDCでもrhythm controlできるしリスクは少ない。
10. 48時間以上のAfは薬剤でのrhythm controlは難しくDC必要。

11. 48時間以上のAfはDC前に3週間ワーファリン使用。DC後も4週以上使用。
12. Afのrhythm controlに器質的心疾患なければIcのタンボコール、プロノン。
13. 器質的心疾患がある時は群抗不整脈薬は避けてのアンカロン、ソタコール。
14. 重症心疾患がある時はのアンカロン。
15. ablationはPafの80%から90%に有効だが重篤な合併症が6%にある。

16. Af患者の脳梗塞予防にアスピリンはワーファリンの代わりにはならない。
17. Afでアスピリンは脳梗塞予防でなく血管疾患の改善には役立つ。
18. PCI（ステント）の後、アスピリン、プラビックス、ワーファリンを併用する。
19. NVAfで塞栓の可能性が高い時はワーファリン、禁忌の時はアスピリン。
20. 80歳以上でワーファリン使用は出血リスクが増える。
21. Afは炎症（CRP）と関係があり不飽和脂肪酸やスタチン内服は予防効果がある。

