

心房細動のカテーテルアブレーション前後の薬物治療

村川裕二

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科／教授

はじめに～カテーテルアブレーションとは

カテーテルアブレーションとの関連で、抗不整脈薬がどのように使われているのかをお話したいと思います。私自身はこのような、ある種「アクロバティック」な難しい技術をまったく持ち合わせていないのですが、心房細動に対するアブレーション治療の調査をする当番に当たっているものですから、いろいろな情報を先生方から頂戴しており、本日はそのデータをもとにカテーテルアブレーションを含む心房細動診療の現状についてお話ししたいと思います。

まず、「カテーテルアブレーション」という治療法のコンセプトについて、かいつまんでお話しします。以前は、心房細動というのは、「心房の中を多数の興奮が渦を巻いてぐるぐる回っている病態」と思われていました。1991年に米国ワシントン大学のCox教授が「Maze手術」を発表され、その当ても心房細動のメカニズムはまだよくわかっていなかったのですが、ここで「心房細動が止める方法は、心房内でのリエントリー回路を断ち切ることである」というアイデアが出され、その後、それをカテーテルで行う方法が考案されました。

そうした検討の中で、心房細動例における肺静脈の中の興奮が捉えられ、それが心房細動の原因であることが突き止められました(Haïssaguerre M, et al: N Engl J Med 1998; 339: 659-66)。「これまで40～50年にわたって、心房筋を取り出して興奮伝播

を研究してきた先生の立場はどうなるのかな」という疑問が起きないでもないのですが、そのような展開から、今日、カテーテルアブレーションにより肺静脈を隔離するという治療法が確立されたわけです。

1. カテーテルアブレーションの何が難しいのか

カテーテルアブレーションは確かにいい治療法ですが、それを「実施する」にはなかなか難しいところもあります。

カテーテルアブレーションと薬物治療とでランダムマイズして、洞調律がどのくらい維持されるかを比較する研究は長く望まれていましたが、2010年にそれがようやく登場しました(Wilber DJ, et al: JAMA 2010; 303: 333-40)。この報告でも、当初の母集団が5,545人もあるにもかかわらず、実際にスタディーに参加したのは167人に過ぎません。なぜ、試験参加の同意が得られにくいのかですが、ランダムマイズの前に、すでに患者の「カテーテルアブレーションをやってほしい」、あるいは「薬物治療をやってほしい」という意思が明確であり、ランダムマイズを受容する登録者が少なかったということです。このこと自体が、カテーテルアブレーションという治療の特徴を表していると思います。

カテーテルアブレーションをどのような心房細動例に勧めるべきかのご質問をよく受けます。「たとえば本人が嫌がっても、無理やりにもやったほうがいい患者さん」というのは、おそらく心房細動例の

うちの1%程度ではないかと思います。それはどのような患者さんなのか、ということになります。「心房細動のレートは失神発作の有無と関係がない」という論文を読んだことがあります、私自身の患者さんで、27歳、とび職の発作性心房細動(PAF)の方がいます。とび職ですから、仕事中に発作を起こすと高いところから落ちてしまいます。確実にPAFが患者さんの命にかかわることから、アブレーションをお願いしました。このようなレスポンスが激しい症例、特にそれが生命にかかわるような職種等を有する症例では、アブレーションには高い適応があると思います。

では、「やってもいい人」とはどの程度かですが、PAFでレートが高く症状が強い症例は10%程度と想定されます。この程度のボリュームの患者さんが、「やってもいい」という範疇になります。ただし、「そうした患者さんを、すべてアブレーションに紹介しますか？」という質問はなさらないでください(笑)。なぜかという、これは、「勤めている病院にアブレーションに習熟した医師がいる」とか、「近所にいる」というのが判断の大きな要素となるからです。こうしたことは、個々の先生方しかご存じないわけですから、これは私に聞かないようにしてください。

心房細動治療に関する英語論文数を、薬物治療に関するものとアブレーションに関するものに分けて年ごとの推移をみると、論文数自体はどちらも年々増加しているのですが、1980年代に登場したアブレーションに関する論文数がその後急激に増え、2000～2005年にかけて薬物治療を追い抜きます。逆に言えば、心房細動に対するアブレーションが薬物治療と拮抗するような治療法となってから、まだまだ日は浅いというのが現状と言えます。実際、「高い適応がある」と思われる患者さんにカテーテルアブレーションという選択肢を説明しても、例えば60歳代の女性患者などでは、つらい症状があったとしても、「そのうちに」という回答をされます。患者さんの「そのうちに」というのは、「強い拒絶」ですね(笑)。やはり、「薬で何とかしてください」とおっしゃるケースが多く、たとえ薬物治療に向かないと思われる患者さんであっても、薬物治療をしなければいけないのが実際だと思います。

さらに事態を複雑にすることに、CHA₂DS₂-

VAScあるいはCHADS₂スコアが周知徹底されてきたことがあります。脳梗塞のリスクが明確に示されたところで、それに合致しない低危険群に対してのワルファリンやNOACの投与がしにくくなっています。CHA₂DS₂-VAScが0点の患者さんでは、抗凝固療法ができないのです。しかし、そうした患者さんで脳梗塞が起きたという経験をお持ちの先生方も多くいらっしゃると思います。そうすると、抗凝固療法が行えないまでも、できるだけ洞調律を維持したいという気持ちが生じます。私も今年(2013年)になって、CHA₂DS₂-VASc 0点の患者さん2名が脳梗塞を起こしたという経験を持っています。うち、お一人はIc群を使っていたのですが、アドヒアランスが不良で、ロックアウト型の脳梗塞を起こしてしまいました。こうした背景も、今後アブレーションの適応を考える因子として、大きな比重を占めるようになるのではないかと思います。

2. カテーテルアブレーションと薬物治療

カテーテルアブレーションにかかわる薬物治療のデータをいくつか紹介させていただきます。

図1は、心房細動に限らない不整脈例のカテーテルアブレーション施行例において、それ以前の薬物治療の有無を調べたものです。2010年ごろまでの少し古いデータですが、WPW症候群では薬物治療よりもアブレーションがよいというコンセンサスが得られており、低めになっています。一方、心房細動では93%と、ほとんどの症例で薬物治療が先行されており、それが無効と判定されてからアブレーションが施行されていることとなります。

では、どのような抗不整脈薬が用いられているのかを文献的に調べました。あくまでも「報告数」のデータなので、そのような目で見たいと思います。まず、III群薬(図2)ですが、ソタロール、ベプリジルに比し、アミオダロンが増加が目立ちます。ベプリジルは日本から論文が多く出されており増加はしておりますが、ソタロールは2000年以降減少してきています。一方、Ia群薬(図3)はいずれも減少しており、近年では、Ia群による心房細動の薬物治療の論文はほとんど見掛けなくなりました。こうした中で、Ic群薬(図4)は1980年代以降いずれも増加しており、近年はアブレーションの文献が増えたことで減少してはおりますが、こ

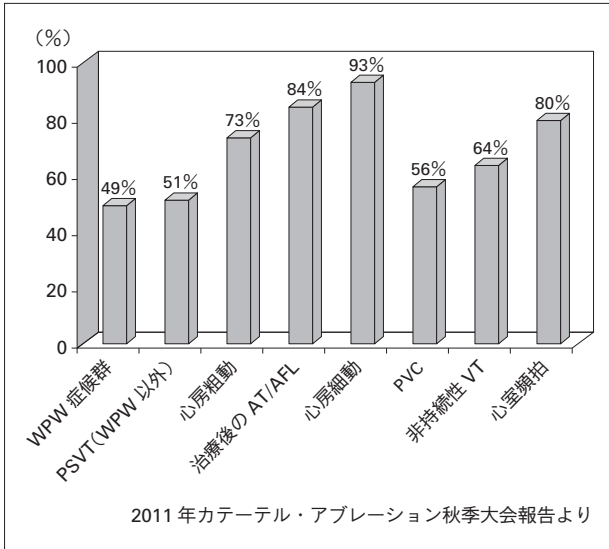


図1 カテーテル・アブレーション前の薬物治療

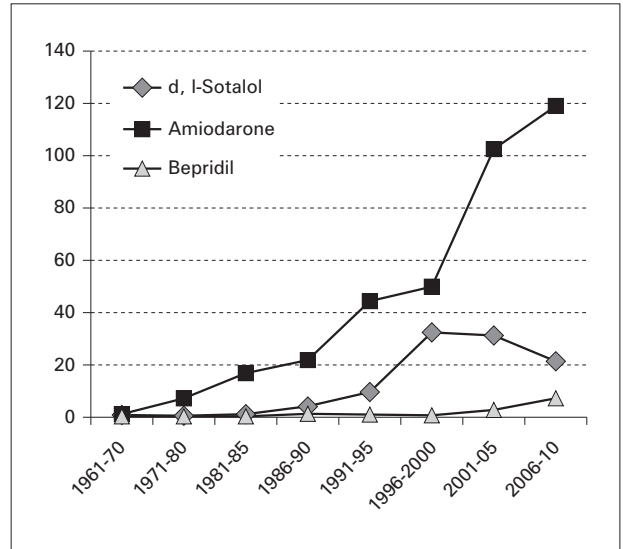


図2 1961年以降の論文報告数の推移 (III群薬)

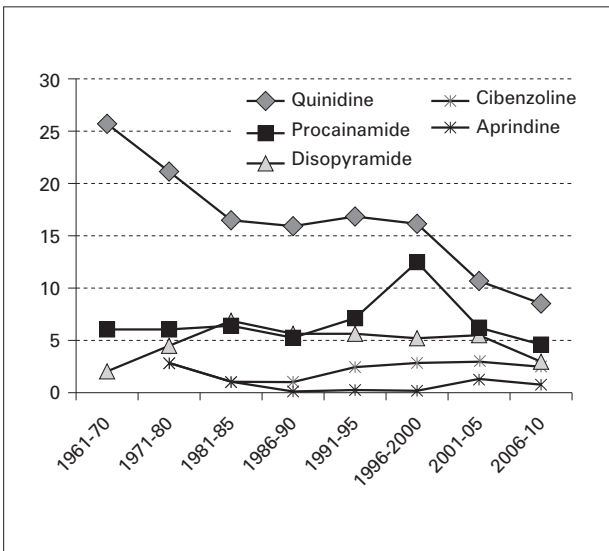


図3 1961年以降の論文報告数の推移 (Ia群薬)

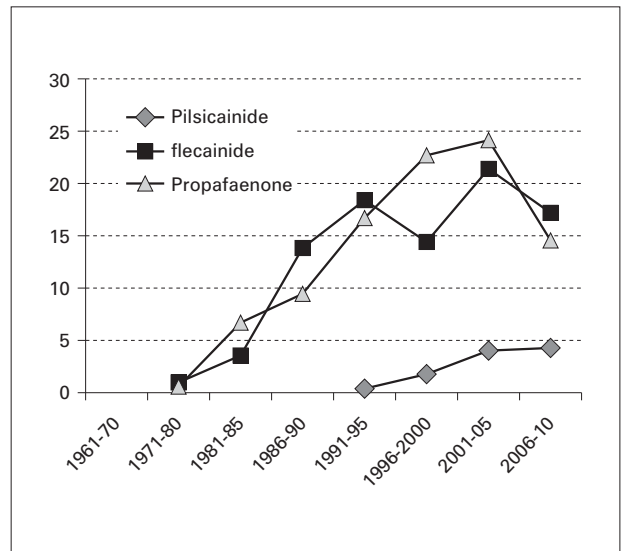


図4 1961年以降の論文報告数の推移 (Ic群薬)

ここ数十年のトレンドとしてIc群の伸長が目立ちます。ピルシカイニドは日本からだけの発信ですが、これも増えています。

では、「ガイドライン」ではどのように記載されているのかをみてみます。ただ、近年のガイドラインは頻繁にアップデートされるようになり、私も海外のガイドラインを含めすべてのものをフォローすることは必ずしもできておりません。それに加え、近年のガイドラインの傾向として、「言い訳が多過ぎる」ということがあります。それにより記載内容の咀嚼が難しくなり、ガイドラインが必要であるにもかかわらず、「歯が立たない」というものもあります。

2011年のAHA/ACC/ESCのアップデートのガイドライン (2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines: Circulation 2011; 123: e269-367) に「PAFの洞調律を狙った薬物治療」がまとめられていますのでそれをピックアップすると、お勧めの薬としては、III群薬の3つ (ドフェチライド、イブチライド、アミオダロン) と、Ic群のフレカイニドとプロパフェノンの5剤が上げられており、アミオダロンは“クラスIIa”ですが、それ以外は“クラスI”とされています。一方、このガイドラインでは「Ia群は有効性に劣る」という冷たい書き方がされており、推奨されていません。つまり、「積極的に

洞調律に戻す治療」という意味では、Ic 群かⅢ群薬を使うかしかないというのがこのガイドラインの示すところです。実際問題として、心房細動の洞調律化あるいはその維持目的にアミオダロンを駆使することはマンパワー的に難しいので、多くの場合Ic 群薬を使わざるを得ないということになると思います。

とは言え、Ic 群薬に問題がまったくないわけではありません。まず、Ic 群薬では心房粗動をつくってしまうことがネックになります。われわれはIc 群薬が心房粗動をつくる可能性を調べております(伊藤敦彦, 他: 心電図; 2001 21: 14-21)。心房細動の薬物治療中の患者について、ホルター心電図あるいは12誘導心電図で、確実な粗動ではなくても粗動に似たような波形を認めた場合を「粗動あり」、まったく認めない場合を「なし」として、Ia, b群薬とIc 群薬で調べてみると、Ia, b群薬でも3割以上で粗動を認めますが、Ic 群薬では8割近くが粗動に固まってしまう。Ic 群薬で診ていて、「粗動が少し心配だな」と思われるような症例では、Ic 群単独ではなく、例えばピソプロロールの2.5 mg, あるいはアテノロールの25 mgなどのβブロッカーで保険をかけておくことが勧められます。そうしておけば2:1心房粗動で止まりますから、仮に動悸を訴えるようなことがあったとしても、血行動態の破綻は来さないと思います。

また、Naチャンネル遮断薬では陰性変力作用という心配もあります。これについては、有名なSPAF試験(Flaker GC, et al: J Am Coll Cardiol 1992; 20: 527-32)があり、そこでは「心不全を有する症例に対する抗不整脈薬の使用は予後を悪化させるが、初めから心不全がないことが確認できれば問題は生じない」ことが結論されております。実際、多くの先生方は、心機能の面でベースラインに問題がなければ、Ic 群薬あるいはIa 群でも大丈夫と考えておら

れると思います。

Ic 群薬は単独のナトリウムチャンネル遮断作用で、すから、いまお話ししたように、粗動の問題をβブロッカーでブロックし、心機能をエコーで確認できれば、リスクをきちんと回避できることになり、このことがむしろIc 群薬の大きなメリットであると思います(表1)。一方のQTを延ばす薬では、「潜在的なカリウム電流の遺伝子異常」についてチェックすることができません。心機能は知ることができるリスクですが、遺伝子検索をするわけにはいきませんから、再分極異常は目にみえないリスクとなり、事前に予測することができないわけです。ホルターでのQTの動きから、「この人は潜在的なカリウム電流の異常があるな」と思うような症例に、ときに出くわすこともあります。そういう人たちにIa 群を使うと、実際リスクは高いと思います。

ALFA studyのデータから、興味深いことが伺えます(Lévy S et al: Circulation 1999; 99: 3028-35)。このデータでは、「最近発症のAF」「発作性AF」「慢性AF」の別に背景にある循環器疾患をみているのですが、「最近発症」群あるいは「発作性」群では、拡張型心筋症(DCM)も肥大型心筋症(HCM)も比較的多くみられます。ところが、「慢性」群ではHCMが占める割合が少なくなっています。「慢性の心房細動ではHCM例が占める割合が少ない」ということが何を物語るのかを私なりに解釈すると、「HCMでAFが起きた人は、慢性化せずにどこかに消えてしまった」のではないかと思います。肥大型心筋症の心房細動はしばしば重大な事故につながりますから、「慢性化」するまで生存できないのではないかと推測されます。

では、カテーテルアブレーション施行例に対して抗不整脈薬を使うべきか否かについては、いくつかの論文が出されていますが、有名なものに5A

表1 Ic 群薬のリスクは回避可能である

	AF	心房粗動	TdP	陰性変力作用
Na ⁺ チャンネル遮断作用	○	×	○	×
APD延長作用	△	○	×	○

この×に対応できれば○だけ残る

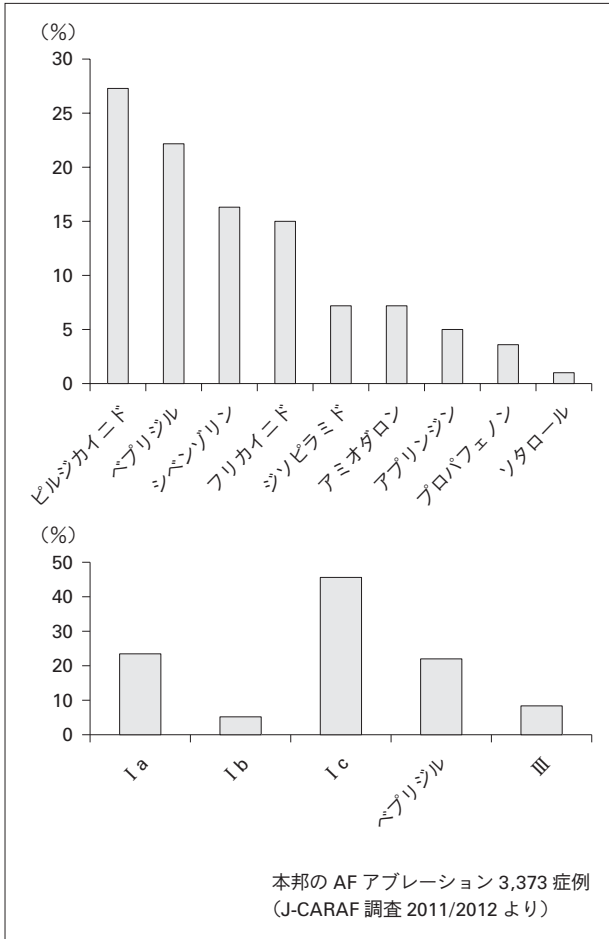


図5 アブレーション前に使用された抗不整脈薬

study があります (Roux JF, et al: Circulation 2009; 120: 1036-40)。2009年の発表ですが、アブレーション直後に6週間だけ抗不整脈薬を使った場合の成績です。フレカイニド、プロパフェノン、ドフェチライドといったIc群が多く使われていますが、ソタロールも多く用いられています。その結果、エンドポイントである「24時間以上での再発」「治療/入院」「薬物治療困難」は、「薬物治療あり」群19%、「なし」群42%と、薬物治療を加えたほうが少ないという結果でした。少なくとも急性期には抗不整脈薬を使ったほうが良いという結論ですが、2011年になって、「薬をやめた後の6カ月」を追跡した結果では、カテーテル施行後6週間の薬物治療の有無ではエンドポイントに差はありませんでした (Leong-Sit P, et al: Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 11-4)。つまり、問題は「早期の再発の有無」なのであり、「早期の抗不整脈薬投与」は必ずしも長期的な結果を約束しない、ということのよう

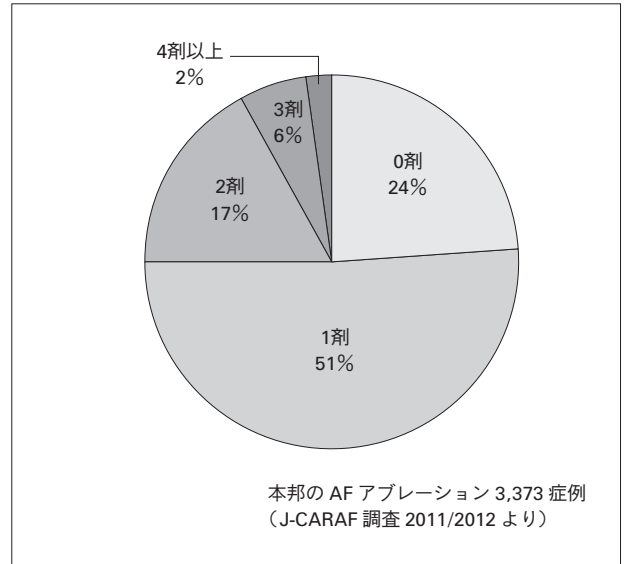


図6 アブレーション前に使用された抗不整脈薬数

です。論文には理由が3つ書いてありましたが、1つ目は理解に苦しむコメントでしたので、残りの2つを示すと、「アブレーション直後の不整脈は炎症によるものであり、それはやがて消失するわけであるから、抗不整脈薬を早期に投与して再発を抑制したとしても、それは長期的な効果を約束しない」ということ、もう1つは「アブレーション後の再発は、アブレーションによる肺静脈隔離がうまくいかなかったことによるもので、再び心房と肺静脈がつながるといふメカニズムにより再発するのであるから、これは早期の再発(とその抑制)とは無関係である」というものですが、執筆者のディスカッションも混乱している印象があり、私自身も十分理解できておりません。

3. 本邦でのアブレーションと抗不整脈薬

さて、わが国の実臨床において、アブレーションの前後でどのような抗不整脈薬が使われているかというお話しをしたいと思います。このことは、「アブレーションを行っている先生たちがどのような抗不整脈薬を好むか」という意味合いもあります。

アブレーション前の薬物治療として何が使われているのかについては(図5)、さまざまなIc群薬ならびにベプリジルが多く使われていることが示されました。アブレーションに至るまでに何剤ぐらい抗不整脈薬を使ったかについては(図6)、“0剤”が24%を占めています。先ほどの2010年までのデー

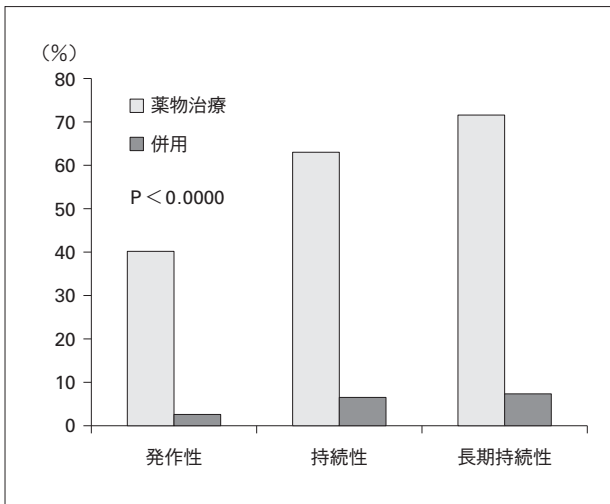


図7 アブレーション後の洞調律維持への薬物治療

タでは93%で抗不整脈薬が使われていましたが、この2011～2012年の調査での3,373人のデータでは、適応がある症例ではより早めにアブレーションが選択されていることになり、平均しても1剤を少し超える程度でアブレーションが施行されています。

一方、アブレーション後の退院時に、洞調律維持目的に薬が使われているのかを、「発作性」「持続性」「長期持続性(1年以上)」で分けみると(図7)、やはり「手ごわそうな患者さん」で多く抗不整脈薬が使われており、併用もある一定なされています。アブレーションをされている先生に薬物治療のストラテジーを尋ねると、施設ごとに微妙に異なっていますが、例えば「2回目のアブレーション後には薬を入れないようにしている」という発想は共通しているようです。

薬の内訳としては(図8)、Ic群薬は「発作性」「持続性」「長期持続性」のどのタイプでも同じような頻度で使われていますが、ベプリジルは「手ごわそうな患者さん」でより使われており、アミオダロンも同様の傾向を示します。ですから、心房細動のタイプにより、慎重な薬物治療の選択がなされていることが伺えます。なぜベプリジルが使われているのかについてですが、焼灼ラインについて頻拍が起ることから、QTを延ばす薬が選ばれているということのようです。また、Ic群のピルジカイニドとフレカイニドを比較すると、「手ごわそうな患者さん」でフレカイニドが多く用いられています。Ic群の中でも使い分けがなされていることから、先

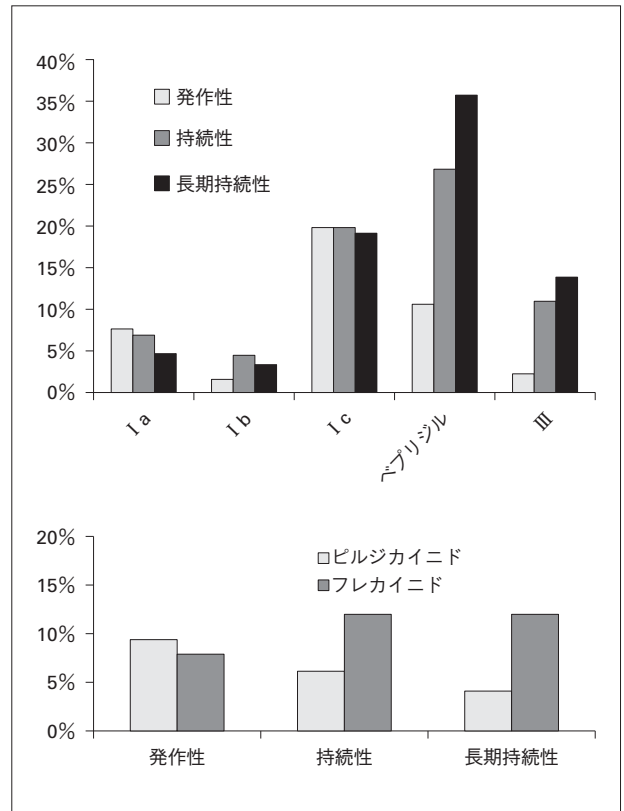


図8 アブレーション後の洞調律維持への薬物治療

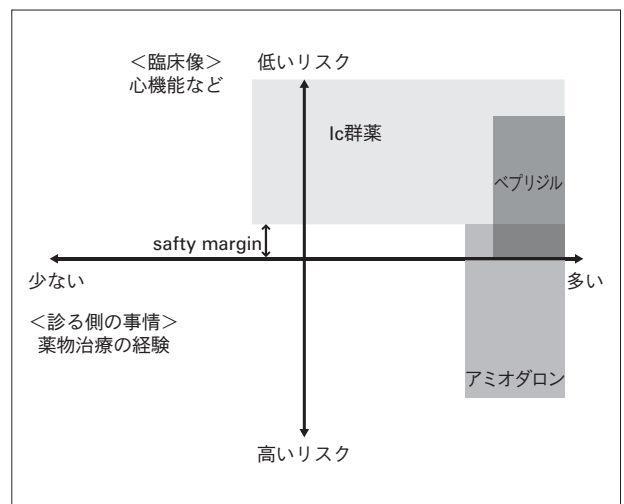


図9 抗不整脈はどのように選択されているか

生方の細かい気配りが感じられます。

以上のように、実臨床のトレンドとしては、「心機能に不安のない症例」では、QT延長作用の少ないIc群が用いられており、器質的背景があればアミオダロンが選択され、アブレーションが難しい症例ではベプリジルを使う、という気持ちがカテーテルアブレーションをされる先生方の中にあるようで

す。

まとめ

以上の議論を私なりにまとめてみます (図9)。必ずしもカテーテルアブレーションとのかかわりに限定されるものではありませんが、臨床像としての器質的背景の有無という軸と、処方される先生の不整脈薬物治療に関する経験の多寡で、用いる抗不整脈薬を分けることができるのではないかと思います。

器質的背景があり、かつ不整脈治療に習熟されている先生であればアミオダロンが選択され、心機能に比較的問題がなければベプリジルも選択される。一方、心機能のリスクが低い場合であれば、先生が多少不整脈診療に不慣れであっても、Ic 群薬は広範に用いられます。これが薬剤選択のイメージではないかと思います。では、Ia, Ib 群薬はどうなるのか、ですが、例えばその患者さんが10年間これを服用しているとか、その先生がIa, Ib 群薬をこれまで好んで長く使われているとか、そうした個々の経験があれば、その処方もあり得るだろうと思います。

質疑応答

小川 (座長) 帝京大学の村川教授から、カテーテルアブレーションと薬物治療の観点からお話いただきました。

先生の集計されたデータをみると、アブレーション後も多くの患者さんで抗不整脈薬が使われているように思われ少し驚いたのですが、これは「驚いてはいけない」ということでしょうか。

村川 発作性、持続性、長期持続性を含めて、トータルでは半数程度でしか使われていないわけですから、全体としては驚くような症例数ではないと思います。

小川 患者さんに対して、「アブレーションをすれば抗凝固療法は要らなくなりますよ。抗不整脈薬も要りません。なぜならばアブレーションで根治できるから」と説明される先生もおられるようです。アブレーションをされる先生の多くが、そのように説明されるのではないかと考えていたのですが。

村川 私の印象としては、アブレーションをされる先生は、合併症の発生も含め、患者さんには慎重にお話しされることが多いように思います。

小川 先生ご自身は、患者さんにどのようにお話しされ、アブレーション専門医に送られるのでしょうか。

村川 「先生の話をよく聞いてからやってください」とお話しして送らせていただいております (笑)。