

心不全に伴う心房細動の管理： レートコントロール vs リズムコントロール

杉 薫

はじめに

心房細動は期外収縮に次いで遭遇することの多い頻脈性不整脈で、高齢になるほどその頻度は増加する。致死的不整脈ではないが、症状が強くて生活の質 (QOL) を低下させたり、心拍数が多ければ心不全を惹起したり、高齢者や心不全状態では脳梗塞を生じやすい。基礎疾患の治療により心機能が改善すると心房細動が消失したり、基礎疾患の病態が悪化して心機能が低下すると心房細動が生じて持続することもある。心不全に伴う心房細動の管理には薬物療法だけでなく、非薬物療法も必要とされる。

心房細動の分類と治療方針

心房細動の治療方針を決めるうえで、病態に応じた心房細動の分類が参考になる。飲酒、睡眠不足、過労などで生じ反復することのない一過性心房細動、自然に停止するが再発を繰り返す発作性心房細動、自然には停止しないが除細動可能な持続性心房細動、自然に停止せず除細動もされない永続性心房細動に分けられる¹⁾。これまでの慣習からは除細動しないで心房細動を継続させた持続性心房細動の一部と永続性心房細動を合わせて“慢性心房細動”ということになる。この分類は心房細動への対処法に直結するもので、一過性心房細動であれば、誘因となった条件を避けることで心房細動を予防できる。基本的に発作性心房細動と持続性心房細動であれば除細動を試み、洞調律になっても短期間のうちに再発する例では洞調

律維持のための抗不整脈薬療法が必要になる。心房細動が継続する持続性心房細動の一部と永続性心房細動については心不全予防のための心拍数調節と塞栓症予防のための抗凝固療法が治療の中心になる。心房細動では心拍の不規則性と頻脈が持続すると心機能が低下し、うっ血性心不全となるので、これを予防するためには、房室結節の伝導を抑制して心拍数を低下させるか、心房細動を除細動し洞調律を維持することが必要になる。

なぜ洞調律維持 (リズムコントロール) と心拍数調節 (レートコントロール) を分けるのか

1) レートコントロールの根拠

発作性心房細動を繰り返すうちにその頻度が高くなり、持続時間も長くなる。そのうちに自然には停止しない持続性心房細動となり、除細動もされない心房細動へ移行することは、臨床的によく経験する心房細動例の自然経過である。この過程のなかで、心房細動の開始時には130/分以上の頻脈性心房細動になることが多く、頻脈性心房細動が長時間持続すると左室拡張末期圧が上昇し、うっ血性心不全を呈するようになる。これを予防するために心拍数を80~100/分程度に低下させるレートコントロールが必要となる。心房細動を予防し、洞調律を維持させることはこれらの合併症を避ける意味でも重要であるが、洞調律を維持させるには抗不整脈薬を長期に亘り投与することになる。抗不整脈薬には程度の差はあっても心機能抑制作用や催不整脈作用、心臓以外への副作用が必ずある (表1)。心房細動を対象としてうっ血性心不全の有無と抗不整脈薬使用の有無で生命予後を検討した報告があり²⁾、この中で、うっ血性

*東邦大学大橋病院第三内科

表1 心房細動で使用できる抗不整脈薬の特徴と副作用

	抗不整脈薬	排泄経路(%)	心機能抑制	催不整脈要因	心外性副作用
I a 群薬	キニジン	肝(80), 腎(20)	0	QT 延長, QRS 幅拡大	Cinchonism (眩暈など), 消化器症状
	プロカインアミド	腎(60), 肝(40)	↓↓	QT 延長, QRS 幅拡大	SLE 様症状, 顆粒球減少, 肝障害
	ジソピラミド	腎(70)	↓↓↓	QT 延長, QRS 幅拡大	口渇, 尿閉, 排尿困難, 低血糖
	シベンゾリン	腎(80)	↓↓?	QRS 幅拡大	頭痛, 眩暈, 口渇, 尿閉, 低血糖
	ピルメノール	腎(70)	↓↓?	QT 延長, QRS 幅拡大	頭痛, 口渇, 尿閉
I b 群薬	アブリンジン	肝	0	(QRS 幅拡大)	しびれ, 振戦, 肝障害, 白血球減少
I c 群薬	フレカイニド	腎(85)	↓↓↓	QRS 幅拡大	眩暈, 耳鳴, 羞明, 霧視, 下痢
	プロパフェノン	肝	↓↓↓	QRS 幅拡大	筋肉痛, 熱感, 頭痛, 悪心, 肝障害
	ピルジカイニド	腎	↓↓?	QRS 幅拡大	消化器症状, 神経症状 (ともに少ない)
II 群薬 (β遮断薬)	ISA なし	肝, 腎	↓↓↓	徐脈	気管支喘息, 血糖値低下,
	ISA あり	肝, 腎	↓↓	徐脈	脱力感, レイノー現象
III 群薬	アミオダロン	肝	↓	QT 延長, 徐脈	肺線維症, 甲状腺機能異常, 角膜色素沈着
	ソタロール	腎	↓↓	QT 延長, 徐脈	気管支喘息, 頭痛, 倦怠感
	ニフェラント	腎(50), 肝(50)	0	QT 延長, 徐脈	口渇, ほてり, 頭重感
IV 群薬 (Ca拮抗薬)	ベラパミル	肝(80), 腎(20)	↓↓	徐脈	便秘, 頭痛, 顔面のほてり
	ジルチアゼム	肝(60), 腎(35)	0	徐脈	消化器症状, ほてり
	ベプリジル	腎(50)	0	QT 延長, 徐脈	眩暈, 頭痛, 便秘, 肝障害, 倦怠感
その他	ジゴキシン	腎	↑↑	房室ブロックなど	食欲不振, 嘔吐

心不全があつて抗不整脈薬を投与した症例は、うっ血性心不全があつて抗不整脈薬を投与しなかった症例よりも生命予後の悪いことが明らかにされている。一方、うっ血性心不全がなければ抗不整脈薬投与の有無に関わらず、生命予後は悪くないことも明らかにされている(図1)。このように心房細動自体は危険な不整脈ではないが、うっ血性心不全が加味された場合には生命の危険もあるので、その対処法には注意しなければならない。さらに、抗不整脈薬で100%洞調律を維持することは困難である³⁾ことから、抗不整脈薬を投与せずにレートコントロールをして心不全を予防することのほうが臨床的には重要であるという考えがある。

2) リズムコントロールの根拠

一方で見方を変えると、心房細動中の心拍数が上昇して心機能が低下することについて別の考えができる。心房細動になった直後には不規則な心拍数が増加することが知られており、この状態が長引けば心臓のポンプ機能が低下し、心拍数が130/分以上の頻脈性心房細動が持続すると心不全状態となる。この状態が長引けば心筋症に類似するために、頻脈誘発性心筋症(tachycardia in-

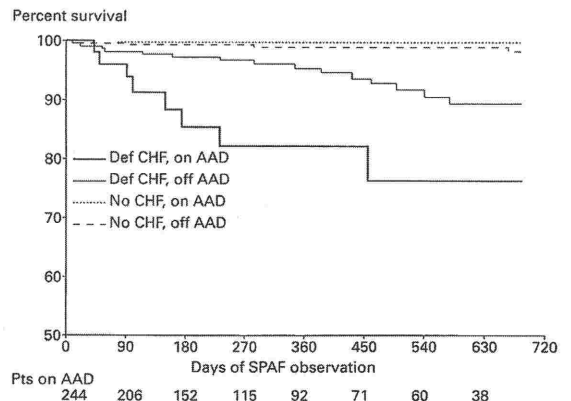


図1 心不全の有無と抗不整脈薬投与の有無による心房細動患者の生存率。(文献²⁾から引用)

duced cardiomyopathy) ともいわれる⁴⁾。しかし、この心不全状態は可逆性で、心房細動を洞調律にするだけで次第に心機能は改善する(図2)。したがって、心房細動にならなければ心不全にならなかったことから、心房細動は可能な限り予防すべきであると結論できる。

さらに48時間以上持続する心房細動では、左房内および左心耳内に血栓塊が形成され易いことが

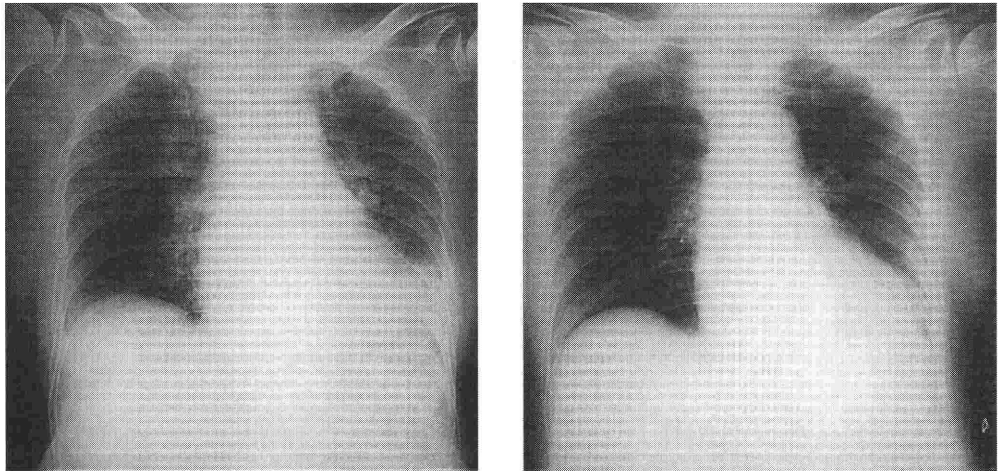


図2 頻脈性心房細動による頻脈誘発性心筋症。左は入院時で肺うっ血と胸水貯留がある。右は直流通電による除細動後で心陰影は縮小しており、肺うっ血と胸水は消失している。

指摘されている⁵⁾。特に心不全に合併する心房細動では脳梗塞を生じやすい。洞調律時と比較して心房収縮の低下することが血栓塊形成の原因である。心原性の脳塞栓症では広範囲の脳梗塞を生じやすく、しかも出血性梗塞の形を取ることが多いために治療に難渋する。いずれにしろ心房細動では脳塞栓の発症頻度が洞調律より5倍も高いことが示されている⁶⁾。このことを予防するためにも洞調律を維持することが重要である。

実験的に心房を頻回に刺激して興奮させると、心房興奮の持続時間に比例して、その後の心房細動発生頻度が増加し、心房細動持続時間が延長する⁷⁾。しかも、心房細動中の心房興奮頻度は次第に高くなる。Allesieら⁸⁾は、このように心房細動が生じやすくなる現象を心房の電気的リモデリングと称した。リモデリング形成の病態から考慮すると、心房細動を早期に除細動し、再発を予防することが大切であり、心機能を低下させない意味からも洞調律を維持することが大切である。

欧米の大規模試験

このような背景から、欧米では洞調律維持を優先するか、レートコントロールを優先するかをみる無作為割付試験が行われた。ドイツの21施設で行われたPIAF⁹⁾の成績と、米国とカナダで行われたAFFIRM¹⁰⁾研究が報告されている。PIAFでは心房細動のままレートコントロールとしてジル

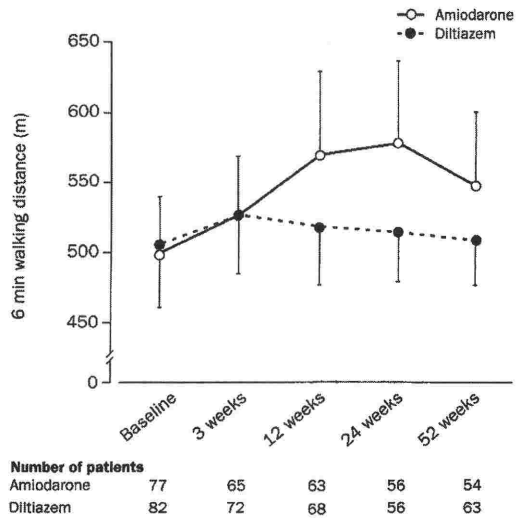


図3 PIAFにおける運動耐容能。アミオダロンによる洞調律維持群が優れていた。(文献⁹⁾から引用)

チアゼム 180~270mg/日を125例に投与した群(A群)と、洞調律維持として127例で心房細動を除細動し、洞調律維持のためにアミオダロン600mg/日を3週間、その後200mg/日を投与した群(B群)で、心房細動による症状の改善を検討している。心房細動中の心拍数、症状の改善、QOLについては両群間で差はなく、6分歩行試験による運動耐能だけは52週後の比較でB群が有意に(P<0.008)優れていた(図3)。PIAF

では試験期間が短いこともあって生命予後に関する相違は見られなかった。

AFFIRM では6時間以上の心房細動発作が6ヶ月以内に認められた心房細動例を対象として、65歳以上か脳塞栓症と死亡リスクの高い症例が登録された。初回の除細動に成功した例が、2,027例のレートコントロール群と2,033例のリズムコントロール群に無作為割り付けされ、平均3.5年(2~6年間)追跡された。5年間の試験終了時の洞調律維持率は、リズムコントロール群で65%であり、レートコントロール群でも約35%で洞調律が保たれていた。全死亡例に有意差はなく(図4)、脳梗塞発症率も有意差はなかった。このようにAFFIRMでもPIAFでもレートコントロールはリズムコントロールに劣らない治療法であるとしているが、どちらを選択すべきかということについて回答はない。

薬物療法か非薬物療法か

さらに、レートコントロールあるいはリズムコントロールのどちらを選択しても、治療手段として薬物療法にするか非薬物治療にするかという選択肢が生じる。

1) 非薬物療法によるリズムコントロール

心機能が低下していない症例では抗不整脈薬で除細動可能であるが、心機能が低下して心不全状態であったり、確実に除細動を行いたい場合には直流通電による電氣的除細動が行われる。WPW症候群に生じる心房細動(偽性心室頻拍)に対しても直流通電が第一選択であるが、偽性心室頻拍の予防に副伝導路のカテーテルアブレーションが薦められる。アブレーションを多数例手がけている施設では一般に治療成績が良いので、アブレーションは偽性心室頻拍の第一選択的治療法になっている。心房細動による徐脈頻脈症候群に対してはAAIペースメーカーあるいは両心房ペースメーカー¹¹⁾を植え込むことにより、心房細動停止時の洞停止あるいは洞房ブロックに対処できるだけでなく、心房ペーシングにより心房細動を予防することもできる。洞調律維持に関して、3種類以上の抗不整脈薬に抵抗性であれば非薬物治療として発作性心房細動を根治させる肺静脈カテーテルアブレーションを考慮する。肺静脈アブレーションについては根治例があるものの、再発を含

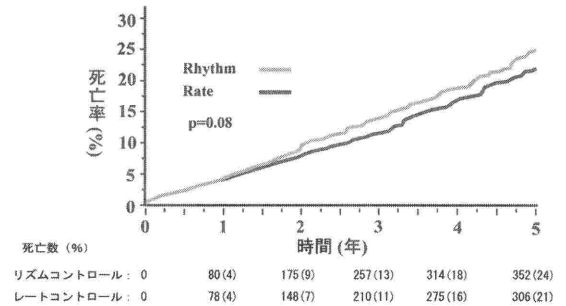


図4 AFFIRM試験における全死亡率の比較。

(文献¹⁰⁾を改変)

めて50%前後の治療率なので、第一選択的治療とはなっていない。

2) 非薬物療法によるレートコントロール

房室伝導を抑制するために房室結節へ進入する遅伝導路をアブレーションして心房細動中の心拍数を低下させる房室結節修飾術、あるいは房室結節のアブレーションにより完全房室ブロックを作成してVVIペースメーカーを植え込む治療法はレートコントロールの非薬物療法となる。

リズムコントロールを選択した薬物治療

心房細動治療における抗不整脈薬の役割は心房細動の除細動とその後の洞調律維持である。抗不整脈薬の除細動効果については、Naチャンネル遮断薬とKチャンネル遮断薬を比較したいくつかの無作為割付試験があり^{12,13)}、除細動効果は明らかにNaチャンネル遮断薬が優れている。心機能低下例で薬物的除細動を行うときには、心機能抑制の少ない抗不整脈薬を選択すべきである(表1)。心機能抑制の弱いキニジンかアプリンジン、あるいはKチャンネル遮断作用をもつアミオダロンかベプリジルを投与する。しかし、基本的に心機能が低下しているときの第一選択は直流通電による電氣的除細動である。直流通電は100Jから試み、200Jまで増量する。この方法で除細動できないときはアプリンジン100mgを10分間で点滴静注し、再度直流通電を行う。これにより除細動できる確率が高い¹⁴⁾。頻脈性心房細動で心機能が低下しているときに、心室応答拍数を低下させるだけで時間経過とともに除細動されることがある。この目的でジゴキシン0.25mgを10~20分で点滴静注すると心拍数が低下し、除細動されることがある。

抗不整脈薬による除細動は基本的に心機能の低下していない例に行うべきである。心不全に対しACE阻害薬のトランドラプリルを投与していた例では心房細動の発生率が有意に低かった(図5)という報告があり¹⁵⁾、心不全例では抗不整脈薬に頼らない治療法も考慮すべきである。

心房細動合併率の高い慢性心不全に対して、アミオダロンによる心房細動中の心拍数減少効果は2週間後で20%、12ヶ月後でも14%でプラセボと比較して高く (P=0.006)、心房細動から洞調律

への回復率も31%と8% (P=0.002)、洞調律から心房細動への移行率も4.1%と8.3% (P=0.005) でアミオダロンの有効性が示されている¹⁶⁾。

レートコントロールを選択した薬物治療

レートコントロールのためには房室結節の伝導を抑制すれば良いので、ジゴキシン、Caチャンネル遮断薬、β-遮断薬のいずれかを投与する。DAAF研究¹⁷⁾でジゴキシンの除細動効果は低いが、心拍数低下作用のあることが明らかにされている(図6)。Lundstromら¹⁸⁾は慢性心房細動例でCaチャンネル遮断薬のうちジルチアゼムとベラパミルの両者をホルター心電図でプラセボと比較したところ、プラセボは88±14/分、ジルチアゼム270mg/日投与で76±13/分 (P<0.001)、ベラパミル240mg/日で80±11/分 (P<0.01) であり、両Caチャンネル遮断薬ともに房室結節の伝導抑制と運動耐容能の改善は同等であったとしている。WPW症候群に心房細動が生じたときにレートコントロールをしようとして、ベラパミル、β-遮断薬やジゴキシンを投与すると、房室結節伝導が抑制されて副伝導路伝導が強調され、心室興奮回数が著しく多くなって心室細動へ移行しやすくなるために禁忌である。

まとめ

心房細動に対する治療法をまとめてみると、リズムコントロールに関わる治療法はレートコントロールよりはるかに複雑で選択肢は多い。心房細動を繰り返した症例でも長期に亘り洞調律を維持しているならば合併症は少ないことになる。心房細動の治療法は症例毎に選択されるべきであり画

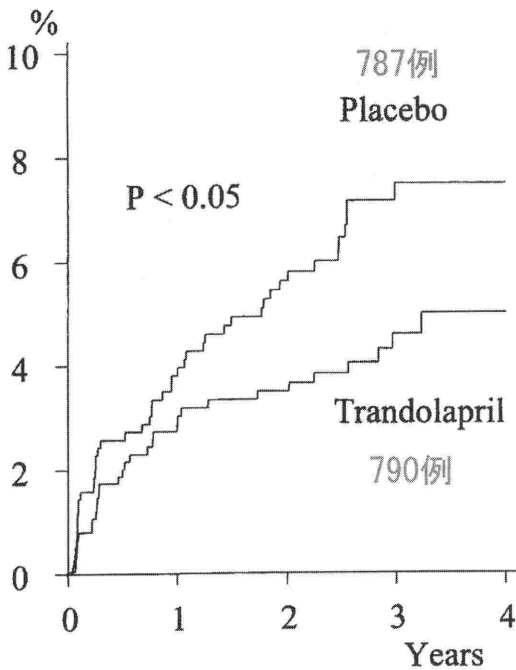


図5 心機能が低下した心筋梗塞1577例におけるトランドラプリル服用の有無による心房細動の頻度。(文献¹⁵⁾から引用)

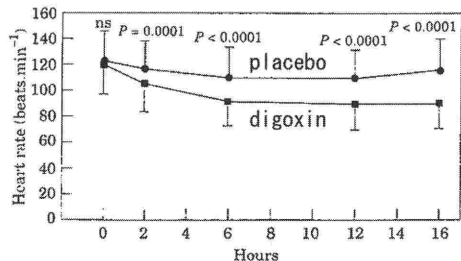
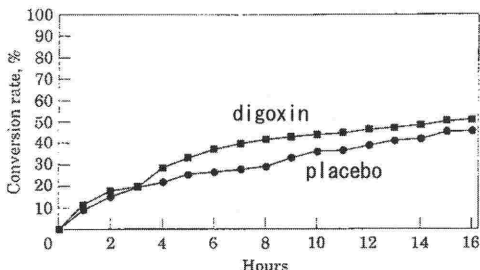


図6 DAAF試験。左図は時間経過による洞調律への復帰、右図は心房細動例への心拍数の効果。(文献¹⁷⁾から引用)

一的ではない。しかし、心機能低下例ではアミオダロンを投与して、抗凝固薬を併用することが最良の治療法かも知れない。

文 献

- 1) Gallagher MM, Camm AJ : Classification of atrial fibrillation. *PACE* 20 : 1603-1605, 1997
- 2) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al : Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 20 : 527-532, 1992
- 3) Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, et al : Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. *Circulation* 80 : 1557-1570, 1989
- 4) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al : Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 57 : 563-570, 1986
- 5) Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al : Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 25 : 452-459, 1995
- 6) Chesebro JH, Fuster V, Halperin HL : Atrial fibrillation-risk marker for stroke. *N Engl J Med* 323 : 1556-1558, 1990
- 7) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, et al : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 : 1954-1968, 1995
- 8) Allesie M, Konings K, Wijffels M : Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. In *Atrial arrhythmias. State of the art.* (ed by DiMarco JP, Prystowsky EN), Futura, Armonk, 1995, PP.155-161
- 9) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, for the PIAF investigators : Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356 : 1789-1794, 2000
- 10) 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
- 11) Enjoji Y, Sugi K, Noro M, et al : Evaluation of bi-atrial pacing and single site right atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation. *Circ J* 66 : 70-74, 2002
- 12) Donovan KD, Power BM, Hockings BEF, et al : Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 75 : 693-697, 1995
- 13) Halinen MO, Huttunen M, Paakinen S, et al : Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the sotalol-digoxin-quinidine trial). *Am J Cardiol* 76 : 495-498, 1995
- 14) 円城寺由久, 杉 薫, 笠尾昌史ら : 発作性心房細動への直流通電除細動に対する塩酸アプリンジンの効果. *呼吸と循環* 44 : 1287-1291, 1996
- 15) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al : Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100 : 376-380, 1999
- 16) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al : Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 98 : 2574-2579, 1998
- 17) DAAF trial group : Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 18 : 649-654, 1997
- 18) Lundstrom T, Ryden L : Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 16 : 86-90, 1990