



心房細動の薬物による レートコントロール療法

東邦大学大学院医学研究科循環器内科学
池田隆徳

I. まずは近年の不整脈治療の考え方を知る

1. 一般的な考え方について

以前、不整脈は消失・減少させることが重要とされ、多くの抗不整脈薬やデバイスが開発、使用されてきたという歴史がある。しかし現在では、自覚症状と生活の質(quality of life : QOL)、そして生命予後を改善させることに重点が置かれている。これは、数多くの臨床研究で、余計な医療の介入は逆に不整脈患者の病状や予後を悪化させるとの報告が寄せられたことによる¹⁾。そのため、仮に不整脈が認められても、自覚症状がなく、QOLに影響せず、危険でなければ、積極的な治療は行わないというのが、最近の不整脈治療の考えかたとなっている。

2. 心房細動についてはどうか

この考え方は心房細動についても当てはまる。心房細動自体は、決して生命に危険を及ぼす不整脈ではない。そのため、健診でたまたま見つかったような心房細動や、無症状で血栓・塞栓の危険性がまったくない心房細動に対しては、積極的に治療すべきではない。仮に、心房細動が認められ、動悸などの症状で困っており、脳塞栓症を発現するリスクがあるということであれば、何らかの治療を行う必要がある。その第一段階として薬物治療が選択されることが多い。最近ではカテーテルアブレーションを選択する施設も増えてきたが、まずは薬物治療を行うのが一般的である。

II. 心房細動におけるレートコントロール療法の位置づけ

1. 薬物治療の種類と選択ラインについて

心房細動の薬物治療には、①抗血栓(凝固)療法、②リズムコントロール(洞調律維持)療法、③レートコントロール(心拍数調節)療法、④アップストリーム療法(原疾患に対する治療法)がある。日欧米の循環器関連学会からそれぞれ心房細動の管理に関するガイドラインが発刊され、これらの治療法の選択ラインが明確に示されている^{2)~4)}。ファーストラインは、いうまでもなく脳塞栓症の合併を回避する抗血栓(凝固)療法である。セカンドラインとして、以前はリズムコントロール療法とレートコントロール療法が並列して挙げられていたが、近年ではレートコントロール療法のほうがリズムコントロール療法よりも優先順位が高くなっている(図1)。

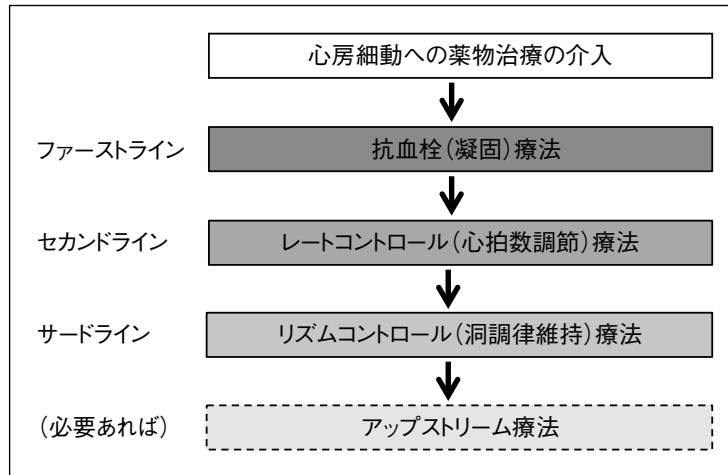


図1 心房細動の薬物治療における選択フロー

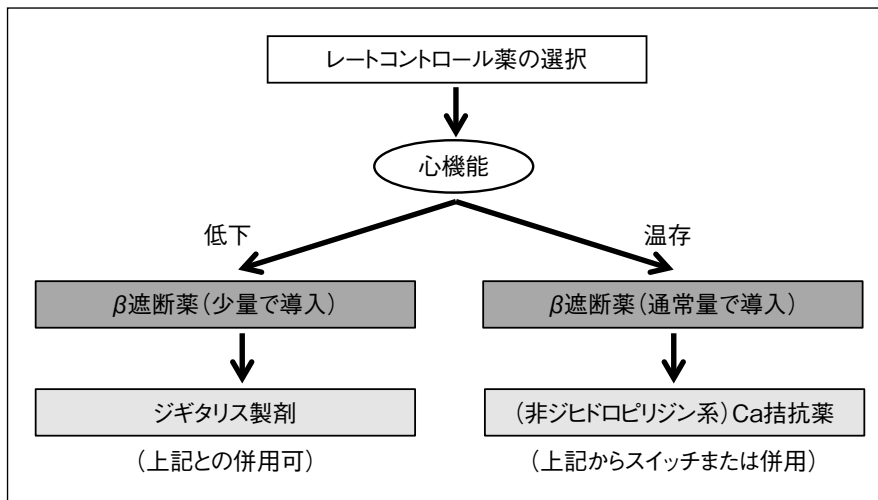


図2 心房細動に対するレートコントロール薬の選択フロー

2. なぜレートコントロール療法が選択されるのか

リズムコントロール療法とレートコントロール療法を比較した AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)⁵⁾, RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation)⁶⁾の結果をみると、薬物で治療する場合、リズムコントロール療法を行おうが、レートコントロール療法を行おうが、患者の生命予後や心血管イベントの発生に変わりはない。これは AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure)⁷⁾で示されたように、心不全を合併した心房細動においても同様である。また、J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation)⁸⁾の結果からわかるように、我が国の心房細動においても同様であり、人種間での違いはない。そのため、ガイドラインではより簡単でわかりやすいレートコントロール療法を上位に挙げたということである(図2)⁴⁾。しかし、これはあくまでも自覚症状がないか、乏しい患者においてであり、自覚症状が強い患者であればリズムコントロール療法が優先されることはいうまでもない。

表 心房細動でのレートコントロールを考慮に入れた β 遮断薬の薬理作用の違い

β 遮断薬	β 遮断力 (プロプラノロール=1.0)	β_1 遮断性	ISA	脂溶性	作用時間(時)	付加的作用
アロチノロール(アロチノロール塩酸塩 [®])	<0.1	—	—	?	9~11	α 遮断
アセブトロール(アセタノール [®])	0.3	○	◎	○	6~7	
ラベタロール(トランデート [®])	0.3	—	—	—	3~4	α 遮断
ソタロール(ソタコール [®])	0.3	—	—	—	8~10	K ⁺ チャネル遮断
プロプラノロール(インデラル [®])	1.0	—	—	◎	3~4	
ナドロール(ナディック [®])	1.0	—	—	—	12~24	
アテノロール(テノーミン [®])	1.0	○	—	—	8~10	
メトプロロール(セロケン [®])	1.0	○	—	○	3~4	
ベタキソロール(ケルロング [®])	4.0	○	—	○	12~18	
ピンドロール(カルビスケン [®])	6.0	—	◎	○	3~4	
セリプロロール(セレクトール [®])	9.4	○	○	?	4~6	
カルテオロール(ミケラン [®])	10.0	—	○	?	4~6	
カルベジロール(アーチスト [®])	10.0	—	—	◎	7~9	α 遮断+多数
ビソプロロール(メインテート [®])	10.3	◎	—	○	8~10	

◎:きわめて強い. ◎:強い. —:弱い,もしくはない.

Ⅲ. レートコントロール療法の主役をなす薬物はどれか

1. β 遮断薬の使用頻度が高いのはどうしてか

心房細動のレートコントロール療法に使用される薬物には、 β 遮断薬、ジギタリス製剤、(非ジヒドロピリジン系)カルシウム拮抗薬がある。以前はジギタリス製剤やカルシウム拮抗薬が使用されることが多かったが、近年では欧米、我が国ともに β 遮断薬が選択されるようになった^{8),9)}。その理由は、 β 遮断薬には心筋の保護効果、生命予後の改善、心臓突然死の予防などの付加価値があるためである。心不全に合併した心房細動において、 β 遮断薬とジギタリス製剤で予後改善効果を検証した臨床試験があるが、 β 遮断薬は心機能の程度にかかわらず患者の予後を改善させたが、ジギタリス製剤ではその効果は認められなかった¹⁰⁾。

2. どの β 遮断薬を使用すべきか

(経口) β 遮断薬には多くの種類がある(表)が、これらのなかで我が国においてレートコントロール療法に用いられることが多いのは、ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、プロプラノロールである。ビソプロロールについてはMAIN-AF (Multi-Center Trial for the Assessment of Heart Rate Control by Bisoprolol in Patients with Chronic Atrial Fibrillation)¹¹⁾、カルベジロールについてはAF Carvedilol¹²⁾によって、持続性または慢性心房細動患者に対する心拍数減少効果が立証され、保険適用となった。両薬剤の比較では、心臓(β_1)選択性の高いビソプロロールのほうが使用頻度は高い。その理由は、ビソプロロールは他の β 遮断薬と比較してレート抑制効果が強いからである。高齢の心不全患者でビソプロロールとカルベジロールの認容性を検証したCIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly)においても、ビソプロロールのほうがカルベジロールに比べてレート抑制効果が高かった¹³⁾。現在、高血圧症で保険適用になっているビソプロロール貼付剤についても、心房

細動患者におけるレート抑制効果の治験が進行中であり、近い将来、この薬剤も使用可能になると思われる。

以前は、 β_1 選択性の高いアテノロールもレートコントロールによく使用されていた。しかし、近年では激減している。その理由は、心保護効果などの付加価値が、すべての β 遮断薬において共通する効果(クラスエフェクト)ではなく、脂溶性である β 遮断薬(カルベジロール、メトプロロール、ビソプロロールなど)では認められるものの、水溶性の高い β 遮断薬(アテノロールなど)では認められないことが示されたことによる。古典的なプロプラノロールについては、 β_1 よりも β_2 遮断作用のほうが強く、血圧低下や気管支攣縮などの副作用が高頻度に発現しやすいため、敬遠されるようになった。

3. β 遮断薬のレート抑制効果は調律の違いで異なるのか

最近、心不全と心房細動を合併した患者での β 遮断薬の有効性を検証したメタ解析の結果が発表された¹⁴⁾。解析対象となった臨床試験は、1994～2005年に心不全患者を対象にして実施された10試験である。カルベジロールやビソプロロールなどの主要 β 遮断薬の有効性を検証した臨床試験も含まれている。対象患者を調律の違いで洞調律群と心房細動群に分け、プラセボと比較しての β 遮断薬の効果が評価された。その結果、 β 遮断薬使用による生命予後の改善効果は、洞調律群のほうが心房細動群よりも優れていることが示された。しかし、その後報告された β 遮断薬の使い方に関する近年の臨床研究の結果をみると、心房細動患者に対しても β 遮断薬は十分な予後改善効果を有することが示されている¹⁵⁾。これらの結果からいえるのは、心不全を合併した心房細動患者では、 β 遮断薬はただ導入すればよいということではなく、テーラーメイドでの使用、すなわち投与量や目標レートコントロール値などを患者ごとに設定しなければならないということであろう。

4. 静注薬を使用する場合の β 遮断薬の選択について

急性期に静注用の β 遮断薬を用いて心房細動のレートコントロール療法を行う場合、ランジオロール、エスモロール、プロプラノロールの使用が考慮される。我が国では、圧倒的に超短時間作用型 β_1 遮断薬であるランジオロールの使用頻度が高い。その理由は、以前から術中・術後の心房細動の管理において使用されていること、また日本で行われたJ-LanD (Japan Landiolol versus Digoxin)で低心機能症例の頻脈性心房細動/粗動のレートコントロールにおいて、ランジオロールはジゴキシンと比較してレート抑制効果が高かったことによる¹⁶⁾。この結果を受けて、ランジオロールは低心機能症例に合併した頻脈性心房細動に対して保険適用となった。心不全+心房細動患者のレートコントロールは、維持期のみならず、急性期においても β 遮断薬の使用率が増えてきている。

IV. ジギタリス製剤を使用する場合の注意点

1. ガイドラインで示された方針について

我が国の心房細動治療(薬物)ガイドラインでは、心不全合併患者のレートコントロール療法には、静注薬としてはジギタリス製剤ジゴキシン、抗不整脈薬アミオダロン、 β 遮断薬ランジオロールを選択するように薦めている²⁾。ジギタリス製剤が挙げられた理由は、レートコントロール療法の主役とされる β 遮断薬を心機能の低下した心不全患者に通常量投与すると、 β 遮断薬が有する陰性変力作用が前面に出て、心原性ショックをきたす可能性を危惧してのことである。周知のとおり、ジギタリス製剤はNa-K-ATPaseを阻害することでNa-K交換機構を阻害し、相対的にNa-Ca交換機構が活発となり、それによって心筋細胞内へCaの流入が促進されて心筋収縮力を高め、強心作用を発揮する薬物である。その

ため、心機能の低下した頻脈性心房細動患者のレートコントロールには使用しやすい。専門医よりもむしろ一般臨床医が活用することが多いことから、そのような状況を考慮して心機能の低下した心不全患者に対してガイドラインではジギタリス製剤を選択薬として挙げた。

2. 使用されるジギタリス製剤について

ジギタリス製剤として使用されることが多いのは、効果が比較的迅速に現れるジゴキシンもしくはメチルジゴキシンである。効果の発現が遅発性で臓器への蓄積作用が高いジギトキシンは現在では販売中止となっている。ジゴキシン、メチルジゴキシンともに腎排泄の薬剤であるため、腎機能の低下した患者に投与すると、いわゆるジギタリス中毒をきたす。そのため、定期的に血中濃度を測定して至適濃度に薬剤量をコントロールする必要がある。

3. ジギタリス製剤の長期使用について

急性期の心房細動のレートコントロールにおいてジギタリス製剤は選択肢の1つであるが、慢性期での長期使用は避けるべきである。ジギタリス製剤は安静時の心拍数減少効果は認められているものの、運動時には認められておらず、心房細動のレートコントロール療法でジギタリス製剤を長期使用すると、死亡率が高くなる可能性がある。そのため長期投与には向かない。急性期に使用したジギタリス製剤を数週間あるいは数ヵ月、場合によっては1年くらいかけてもよいから、心保護効果を有する β 遮断薬へ変更することが望まれる。その場合、 β 遮断薬が有する陰性変力作用を前面に出すことなく、レート抑制効果のみを引き出すように工夫する必要がある。ガイドラインではビソプロロールとカルベジロールを挙げているが、より心拍数を下げたい場合はビソプロロールの使用が推奨される。少量で開始して徐々に増やしていき、それに伴ってジギタリス製剤を徐々に減量させることが使用においての重要なポイントになる。そうすれば、心不全症状を悪化させずに心房細動の心拍数をコントロールすることができる。

V. カルシウム拮抗薬を使用する場合の注意点

1. カルシウム拮抗薬の種類について

カルシウム拮抗薬は、我が国ではたびたびレートコントロール療法に使用される。しかし、すべてのカルシウム拮抗薬が使用されるのではなく、使用されるのはベンゾジアゼピン系のジルチアゼムとフェニルアルキルアミン系のベラパミルである。これらは非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬として分類されることが多い。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の特徴は、強力な降圧効果を有することである。そのため、主に中等度以上の高血圧症例において使用される。一方、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、降圧効果が弱いものの伝導抑制による徐拍効果を有することから、主に頻脈傾向の軽症高血圧症例あるいは頻脈性不整脈症例において使用される。

2. カルシウム拮抗薬の使用率について

近年、心房細動のレートコントロールにおいて、(非ジヒドロピリジン系)カルシウム拮抗薬を使用することは少なくなっている。その理由は、特にベラパミルについてであるが、この薬剤はレート抑制効果に優れるものの、陰性変力作用を併せもつ薬剤である。その作用は心機能が低下した症例ほど現れやすく、かつ β 遮断薬よりも強い傾向にある。そのため、欧米のガイドラインでは心機能の低下した心不全患者においては禁忌薬となっており⁴⁾、カルシウム拮抗薬を使用する場合はジルチアゼムを使用するように推奨している。

3. どのようなときにカルシウム拮抗薬は使用できるか

検査などにより心機能が正常であることが明らかとなっている患者であれば、カルシウム拮抗薬、特にベラパミルを使用することにまったく問題はない。我が国では、この薬剤を好んで使用する医師が欧米に比べて多い。しかし、頻脈性心房細動が長期間持続した患者は心機能が低下傾向となっていることが多く、ベラパミルを使用することで心不全を誘発してしまうことがある。また、初診で来院した症例では、心エコーなどで心機能をすぐにチェックすることができないため、使用しにくい。加えて、作用時間が短く、一日に3回の服用を要するため、その煩わしさやレートコントロールの安定性なども考慮され、近年ではその使用率が減少している。

Ⅵ. レートコントロール療法における目標心拍数

1. 厳格にレートコントロールを行うべきか

RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II)において、厳格にレートコントロールを行うべきか否かの検証がなされ、永続性心房細動患者を対象とし、厳格なレートコントロール療法(目標心拍数<80/分)と緩やかなレートコントロール療法(目標心拍数<110/分)との間で前向き比較検討が行われた¹⁷⁾。その結果、イベント発生率は両群間で差はないことが示された¹⁷⁾。これにより、心房細動患者におけるレートコントロール療法は、緩やかに行っても問題はないことが明らかとなった。

2. 目標値を設定すべきか

欧州のガイドラインでは、心房細動のレートコントロールは110/分未満にすべきだと記載されている⁴⁾。これは、明確なエビデンスによって裏付けられたものではなく、専門医の意見として110/分以上はよくないであろうとの考えで記載されたものである。心房細動患者でのレートコントロール療法において、目標値を設定することはナンセンスなように思える。個々の患者で自覚症状やQOLを考慮しながら、適度に心拍数をコントロールすることが大切である。具体的には、心拍数150/分の頻脈性心房細動患者がいて、その心拍数を薬剤で110/分まで低下させ、その時点で患者の症状とQOLが改善すれば、あえて100/分前後まで低下させる必要はないように思える。

【文 献】

- 1) Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators : Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med, 1989 ; 321 : 406 ~ 412
- 2) 日本循環器学会 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) . http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2018年10月閲覧)
- 3) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol, 2014 ; 64 : e1 ~ e76
- 4) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P ; ESC Scientific Document Group : 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J, 2016 ; 37 : 2893 ~ 2962

- 5) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD ; 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*, 2002 ; 347 : 1825 ~ 1833
- 6) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group : A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 1834 ~ 1840
- 7) Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL ; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators : Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2667 ~ 2677
- 8) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H ; J-RHYTHM Investigators : Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM Study. *Circ J*, 2009 ; 73 : 242 ~ 248
- 9) Andrade JG, Connolly SJ, Dorian P, Green M, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR : Antiarrhythmic use from 1991 to 2007 : insights from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF I and II) . *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 1171 ~ 1177
- 10) Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B : Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*, 2009 ; 103 : 248 ~ 254
- 11) Yamashita T, Inoue H : Heart rate-reducing effects of bisoprolol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation : results of the MAIN-AF study. *J Cardiol*, 2013 ; 62 : 50 ~ 57
- 12) Inoue H, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Fukuzawa M, Shiosakai K, Kimura T : Heart rate control by carvedilol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation : The AF Carvedilol study. *J Cardiol*, 2017 ; 69 : 293 ~ 301
- 13) Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R ; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure : Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure : the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*, 2011 ; 13 : 670 ~ 680
- 14) Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD ; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group : Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation : an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014 ; 384(9961) : 2235 ~ 2243
- 15) Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, Fu M : Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction : Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*, 2015 ; 8 : 871 ~ 879
- 16) Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M ; J-Land Investigators : Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction : comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study) . *Circ J*, 2013 ; 77 : 908 ~ 916
- 17) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP ; RACE II Investigators : Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010 ; 362 : 1363 ~ 1373