

講演会ノート

大津ハートネットワーク研究会学術講演会 平成27年11月14日(土) 午後4時30分～6時 琵琶湖ホテル3階「瑠璃の間」

CC13、CC42、CC43
CC地域医療、CC胸痛、CC動悸

最近の不整脈診療の進歩 — 心房細動治療のパラダイム・シフト —



滋賀医科大学呼吸循環器内科

教授 堀江 稔

はじめに

循環器疾患のなかでも、不整脈に関する診療は、過去20年ばかりの間に飛躍的な進歩を遂げた。表1に、この分野での特記すべきパラダイム・シフトをリスト・アップする。まず、不整脈の薬物治療については、CAST研究の結果(1)(2)を受けて、昔、薬理学の講義で聴いた心臓プルキンエ線維の活動電位を基準にしたVaughn Williamの抗不整脈薬分類が見直され、個々の薬物について、そのターゲット蛋白や作用機序を明確にしようとするSicilian Gambit分類(3)が提唱された(有名なチェスの戦略とイタリア、シシリア島での会議で決定されたので、このような命名となった)。そのような流れの中で、小さな回路を回るリエントリ(たとえば心房細動)には、新たな伝導遅延を作るクラスⅠ群薬ではなく、活動電位を延長するⅢ群薬(おもにアミオダロン)が推奨されるようになった。

ついで、1980年中頃から、それまで、単に診断だけで終わりであった臨床電気生理学検査に加えて、カテーテル・アブレーションが取り入れられた。当初、WPW症候群の副伝導路(ケント束)を焼灼するために用いられていたのが、急速に適応を拡大し、いまや、心房細動がその主流となるまでに発展した。

また、デバイス治療も、はじめPacemakerだけであったものが、2000年前後より、植え込み型除細動器(ICD)や心室同期治療(CRT)さらに両者を併せた機器(CRT-D)も使用されるようになり、格段にその恩恵に与る患者数は増加した。2004年には、

表1：不整脈診療におけるパラダイム・シフト

- | | |
|------------------------------------|-----------------------|
| 1. 抗不整脈薬 (CAST研究) Vaughn William分類 | → Sicilian gambit分類 |
| 2. Ia群薬 (Naチャンネルブロッカー) | → III群薬 (Kチャンネルブロッカー) |
| 3. 臨床電気生理検査 | → カテーテル・アブレーション |
| 4. Pacemaker | → ICD, CRT, CRT-D |
| 5. 心電図学的診断 | → 遺伝子診断 |

善意の一般市民が使用できる自動体外式除細動器も認可された。

さらに、今日ご参加の先生方も、学生時代に頭を悩ませたであろう心電図診断であるが、近年は、多くの不整脈疾患で遺伝子診断も始まっている。たとえば、QT延長はごくありふれた心電図異常であるが、1990年代からの精力的な分子遺伝学的研究の進歩により、心臓の活動電位を司るイオンチャンネルやその調節蛋白をコードする遺伝子の異常により発症することが解明された。

抗不整脈薬の一部、たとえばクラスⅢ群薬は、外向きのカリウム・チャンネルを阻害することにより、結果的に活動電位の再分極を遅らせて不応期ひいてはQT延長を起し、小さな回路を回るリエントリ性頻拍の停止に著効を示す。同様なことが、遺伝的に、この薬剤のターゲットであるカリウム・チャンネル蛋白をコードする遺伝子に異常があると、薬剤などの2次的要因がなくとも、安静時の心電図でQT延長をきたすことになる。従って、原因と成る遺伝子に

よって、同じQT延長症候群といえども病態は異なり治療方針も変わるため、この遺伝子検査は、その重要性を認められて、近年、保険償還された。しかし、残念ながら、一般診療に用いられるというにはほど遠い状況である。というのも、現在の償還額に比べて検査費用が膨大であり、あまりにもコスト・パフォーマンスが悪いため、本邦でこれを扱う検査会社は皆無であり、検査をするためのシステムを有する施設が細々と調べているというのが現状である。われわれの研究室は、1996年から文科省や厚労省などからの研究費を継続的に獲得し、QT延長症候群を中心に、循環器疾患の遺伝子検査を行ってきており、近年は多くの症例のご紹介をいただき、現時点で、4,000例以上のゲノムを集積している。

さて日常診療で、もっとも遭遇することの多い不整脈は心房細動である。その診療においても、大きなパラダイム・シフトとも呼べる大きな変革が、すくなくとも6つあった(表2)。本稿では、これらを中心に、最近の心房細動治療の進歩について解説する。

心房細動の発症を予防し、起きた場合、抗不整脈薬あるいは電気除細動で速やかに抑制して洞調律に戻すことは、経験的に患者の症状を除き、生命予後を改善すると信じられてきた。しかし、AFFIRM(4)をはじめとする2000年前後の多くの大規模介入試験の結果、頻脈性心房細動のレートをコントロールすることで、いわゆるリズム(調律)コントロールと同等あるいは、むしろ少し良好な生命予後が期待されることが続々と報告され、大きなパラダイム・シフトを起こした(図1)。

これらの報告を受けて、図2に示されるようにカナダでの心房細動の治療方針は、大きく転換し、βブロッカーの使用量は急増した。一方、ジギタリスの使用は、1990年代を通して、急速に減っている(5)。これはジギタリスの副作用の問題の他、レートコントロールの効果はβブロッカーなどに比べて弱いこと、また、細胞内Caレベルの増加を来して、長い目で見ると心房細動の慢性化を助長するなどのためと考えられる。このような薬物使用傾向は、日本においても見られるところである。

図3のように、2013年に改訂された心房細動薬物治療ガイドラインでは、レートコントロール治療の選択が推奨されている。すなわち、Kent束のあるなしにより、まず分類し、有る場合は大きなリエントリー回路の介入を避けるために、房室伝導を抑制するβブロッカーやジギタリスは禁忌であり、クラスI群のNaチャンネル遮断薬が適応と成る。Kent側が

表2：患者さんのQOLを考えた心房細動の診療における6つのパラダイム・シフト

1. リズムコントロール → レートコントロール
2. 抗不整脈薬 → カテーテル・アブレーション
3. アブレーションのエネルギースourceとして：高周波 → Cryoablation, Photodynamic Ablation
4. 薬物治療中のQT延長・TdP：心電図診断 → 遺伝子診断
5. 抗血小板薬 → 抗凝固療法
6. ワルファリン → NOAC

図1：心房細動：リズムコントロールなのかレートコントロールなのか？

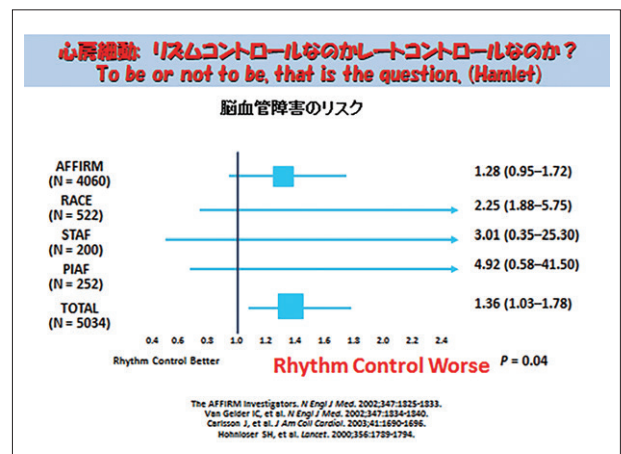
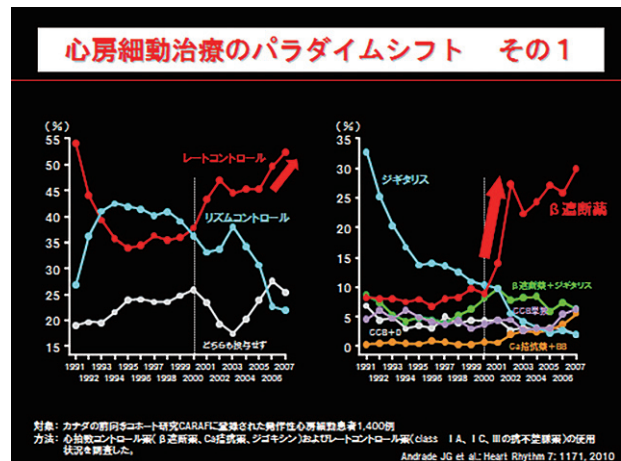


図2：カナダでは2000年以降、急速にレートコントロール治療が採用され(左)、βブロッカーの使用量が急増し、ジギタリスの使用量は激減した(右)。



ない場合、心不全の合併ありなしにより、適応が異なり、心不全ありでは、限られたβブロッカー、すなわち、ラジオロール(静注のみ)、ピソプロロール、カルベジロールである。心不全の合併なしでは、その他の陰性変力作用の強いβブロッカーやベラパミ

図3：日本循環器学会：心房細動薬物治療ガイドラインから

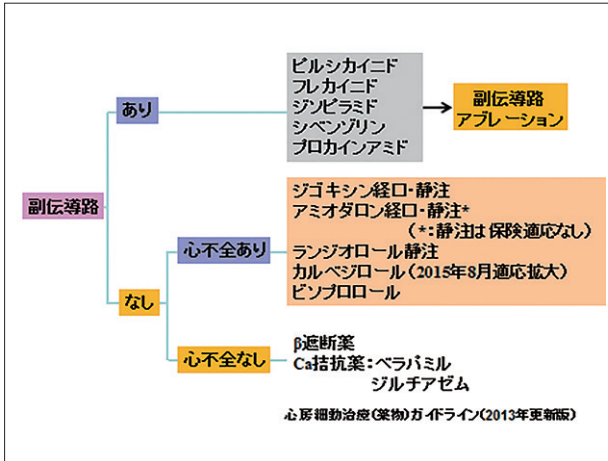
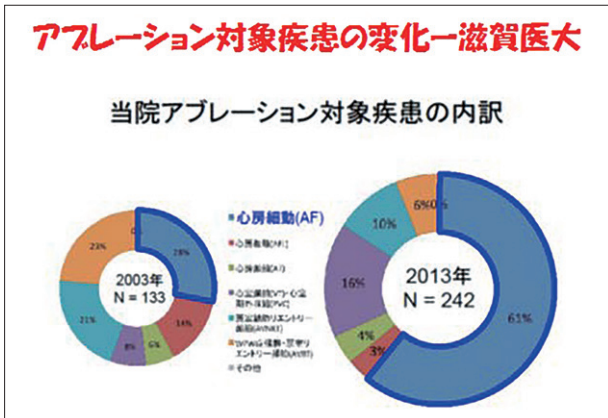


図5：2003年と2013年のアブレーション症例数とその内訳



ルなども適応となる。

図3のガイドラインに戻るが、Kent束ありで、心房細動を繰り返す場合、現在では、カテーテル・アブレーションも選択されるようになった。同時に、Kent束の焼灼も行う。これが、心房細動治療におけるパラダイム・シフトのひとつである。心房細動での高周波による肺静脈隔離 (PVI) のアブレーションも、2000年頃から適応されるようになった。

図4の滋賀医大でのアブレーションの年間症例数と内訳に示すが、本院でも2001年から、心房細動に対するPVI治療を開始したが、年ごとに例数が増加し、図5の2003年と2013年の内訳でも分かるように最近では、全体の3分の2が、心房細動となっている。PVIあるいはアブレーション関連での、もうひとつのパラダイム・シフトは、焼灼のためにエネルギー源で、近年は、CryoablationやPhotodynamic Ablationが導入あるいは開発中である。

ごく最近の心房細動治療におけるパラダイム・シフトで、もうひとつ注目すべきは、薬物の副作用

図4：滋賀医大不整脈センターのアブレーション症例数と内訳

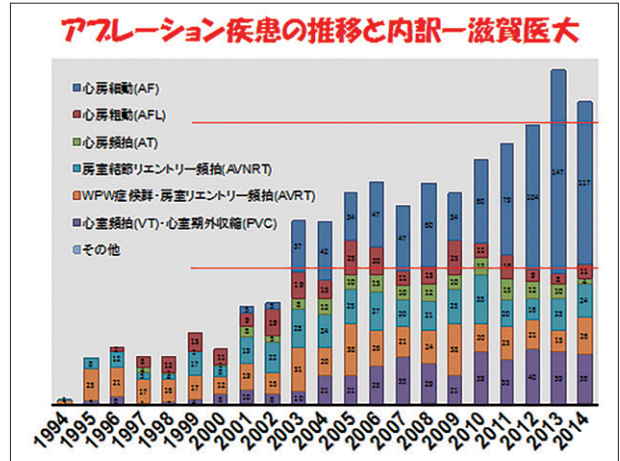
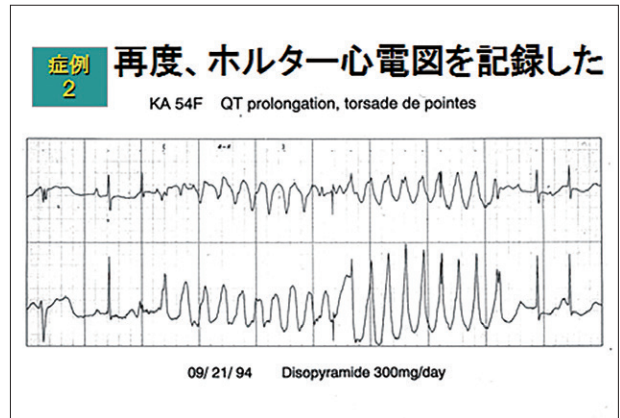


図6：ジソピラミド内服中、薬物性QT延長からTdPを来した



としてQT延長、さらにtorsade de pointes (TdP)、心室細動による心臓突然死である。図6の症例は弁膜症の合併がある発作性心房細と洞不全症候群 (Rubenstein 3型) の53歳女性から記録されたホルター心電図の記録である。心房細動治療が停止するときに10秒以上の洞停止を起し失神するため、ペースメカを植え込み、ジソピラミド(300mg・日)が処方されていたが、著しいQT延長から、TdPを起し、再度、失神を来したことが分かる。

前述したように、多くの不整脈疾患に遺伝的背景があることが、近年の分子遺伝学の進歩により解明されてきたが、われわれを含めて多くの研究グループが、実は、この図6のようなケースも、その基盤に先天性QT延長症候群の原因遺伝子の軽度の異常があり、いわゆるWPW症候群の場合と同様に、潜在性QT延長のような病態があつて、QTを延長する薬剤を投与されることにより、隠れていたQT延長が顕在化して、TdPを起こすことが分かってきた。

図7に示すように、1996年に遺伝子診断を始めた

図7：1996年当初より薬物性QT延長症例も遺伝子検査の対象に

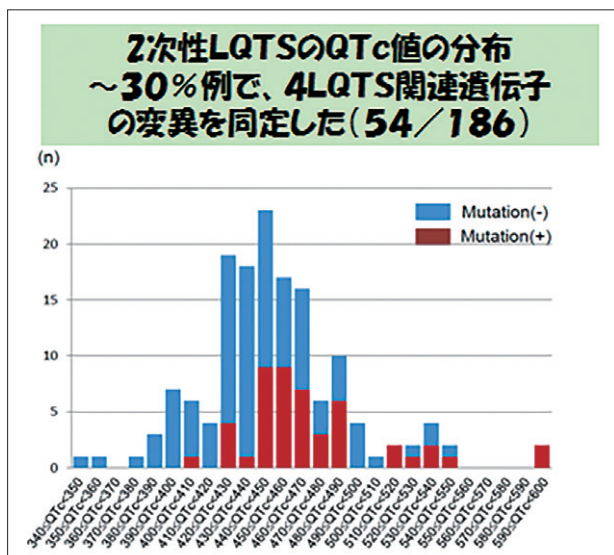
遺伝性不整脈症例の遺伝子診断

1. Informed consent (倫理委員会)
2. 末梢血EGTA採血
3. 4℃保存にて移送
4. 白血球成分からゲノムDNA抽出
5. PCR/SSCP or DHPLCでスクリーニング
6. DNA塩基配列決定



種々の循環器疾患の遺伝子診断
予防医学への応用
Tailor-made medicine

図9：2次性QT延長症候群186例における遺伝子検索の結果
縦軸は患者数で、赤が変異を認めた症例、青が陰性であった症例 {Itoh, 2015 #2}



頃から、われわれは薬物性を含めた2次性QT延長例も検査の対象としており、患者の同意を得て、ゲノムを集積していた。2009年には、それまでに集まった20例の薬物性QT延長・TdP例での遺伝子検索の結果を発表した(6)。

おどろいたことに、20例中8例(40%)にQT延長症候群の関連遺伝子の変異を同定した。さらに、抗不整脈薬以外で、TdPを来した症例(たとえばエリスロマイシンなど)では、83%に変異が同定できた。ジソピラミドのような抗不整脈薬は、本来、QT延長作用を有するわけであるが、それ以外の、よりQT延長パワーの弱い薬物内服でもTdPまで起こしてしまうケースでは、QT延長の遺伝的素因が高いことが伺われた。

図8：QTc時間のヒストグラム
縦軸は症例数で横軸はQTc時間 {Itoh, 2015 #2}

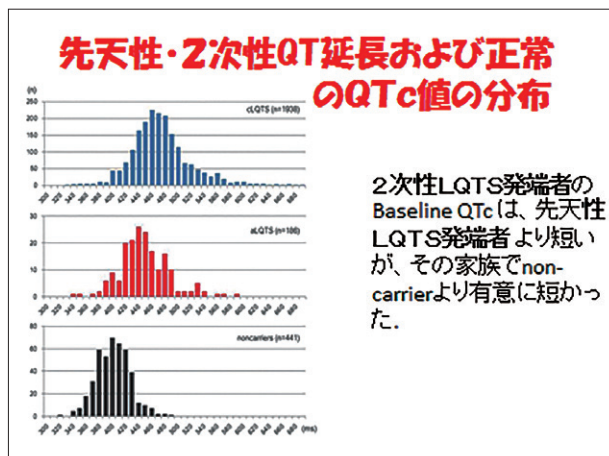
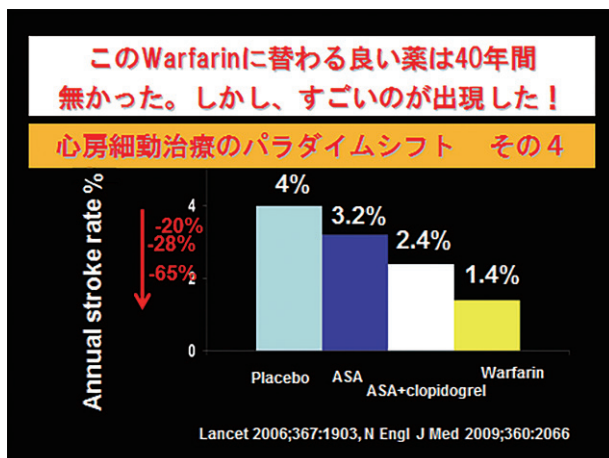
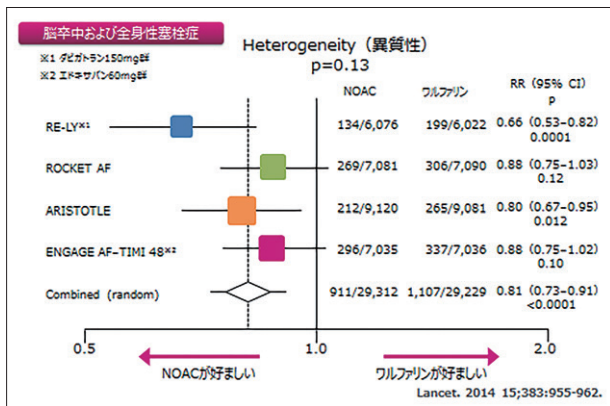


図10：抗血小板薬(ASA アスピリンとクロピドグレル)およびワルファリンの脳梗塞予防成績の比較 {Investigators, 2006 #254} {Investigators, 2009 #253}



このような研究を通して、ついでわれわれはヨーロッパの研究者たちと共同で、2次性QT延長症例の検討を行った(7)。図8に、その結果の一部を示すが、QTc時間のヒストグラムで、上から先天性(1938名)、2次性QT延長症候群(186名)、そして遺伝子変異陰性の先天性症例の家族(441名)である。後者は、正常例と考えられるが、2次性症例のQTc時間は延長しており、丁度、先天性と健常者との中間に位置することがわかる。すなわち、もとより軽度、延長している例が多い。さらに、186例中54例に、QT延長症候群の遺伝子の変異が同定できた。2次性QT延長の3人にひとりが、関連遺伝子の変異を有していることが、改めて明らかと成った(図9)。我々が調べたのは、現在、報告されている15以上の関連遺伝子のうちの最初の4つのみであり、さらに多くのケースで遺伝的背景を有することが疑われた。

図11：NOACのメタ解析 有効性

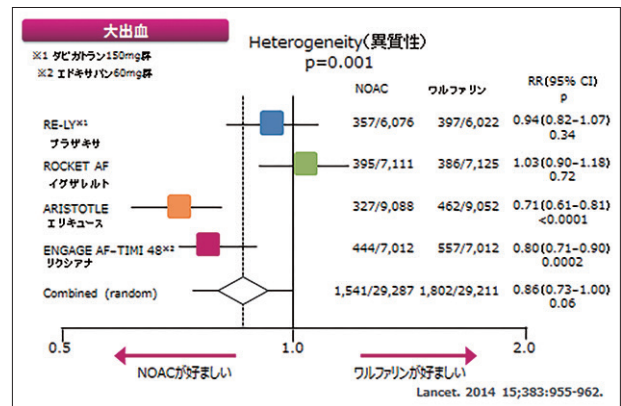


最後の大きなパラダイム・シフトは、心原性塞栓症の予防に関するものである。心房細動における心内血栓が原因の塞栓症は、脳梗塞を初めとして、致命的であったり、助かっても患者のQOLを著しく障害するため、これを予防することが古くより求められた。多くの大規模臨床試験を通して、アスピリンによる抗血小板薬よりワルファリンの抗凝固薬のほうが、有意に効果が高いことが示された(8)(9)。

図10に、各治療薬の脳卒中予防の成績をバークラフで示すが、Placeboに比べて、ワルファリンは65%もリスクを低下した。

しかしながらワルファリンはもともとクマリンの誘導体であり、殺鼠剤として開発されたものであり、作用時間が長く、肝臓代謝で食事や他の薬剤など多くの要因の影響を受けるため、非常に使用しにく

図12：NOACのメタ解析 安全性



かったが、代替がなく、40年以上にわたって使用されてきた。しかし2011年になって、直接トロンビン阻害薬のダビガトランの発売を皮きりに、3種類のXa阻害薬が上市され、ワルファリンと作用機序の異なる経口抗凝固薬が出現した。図11、12に示すように、ワルファリンとの比較での、有効性や安全性がまとめられており、驚くべき事に、脳梗塞や全身性塞栓に関する点のみならず、副作用としての大出血に関しても、優位性あるいは非劣勢が証明されて、現在、その市場を拡大していることは、良くご存じのところである。この関係の講演はあまりにも多く先生方も、いわゆる「耳たこ」状態だと思いますので、このあたりで講演を終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

1. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med. 1989;321(6):406-12.
2. Ward D, Garratt C, Camm AJ. Cardiac arrhythmia suppression trial and flecainide. Lancet. 1989;1(8649):1267-8.
3. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation. 1991;84(4):1831-51.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347(23):1825-33.
5. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med. 2008;358(25):2667-77.
6. Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. Circulation Arrhythmia and electrophysiology. 2009;2(5):511-23.
7. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. European heart journal. 2015.
8. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-78.
9. Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-12.