

# 心房細動治療(薬物)ガイドライン (2013年改訂版)

心臓血管研究所

所長 山下 武志

## ●旧ガイドラインから大きく変更されたのは3項目●

心房細動治療は日進月歩の勢いで進化しています。欧米では1年ごとにガイドラインがアップデートされるという趨勢にありますが、本邦でも5年ぶりに心房細動治療ガイドラインが日本循環器学会から公表されました。過去のガイドラインと比較して、大きく変更がなされた部分と変更されていない部分がありますが、今回わが国における心房細動治療の標準的な薬物治療を理解するためのポイントを整理してみようと思います。旧ガイドラインと比較して大きく変更された点は、主に次の3つの点に絞られるでしょう。

第一に、新規経口抗凝固薬に関する記載が挙げられます。経口薬として直接トロンビン阻害薬や第Xa因子阻害薬が登場し、わが国ではダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンが使用可能となっています。これらの新規経口抗凝固薬をどのように使うべきかについて、大規模試験の結果や2013年12月の時点までに得られた情報に基づいて新規薬剤の推奨度が提示されています。

次に、新規経口抗凝固薬に対峙するワルファリンの至適抗凝固レベルに関する推奨度の変更です。日本人向けの目標PT-INRレベルについては、これまで少数例の検討に基づく成績しかありませんでしたが、7千例を超す集団についての前向き研究(J-RHYTHM Registry)の結果が明らかになり、推奨度の変更されました。

最後に、心拍数調節治療薬や抗不整脈薬の選択・使用法に関する記載です。旧ガイドラインではSicilian Gambit分類など、いわゆる基礎的な知見に基づく記載や薬物選択が推奨されていましたが、大きく様変わりして臨床試験成績に基づいた標準的な情報に整理されています。

それでは、それぞれの変更点について具体的に見ていきましょう。

## ●3種類の新規経口抗凝固薬とその推奨度●

本邦で現在使用可能な新規経口抗凝固薬は、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサ

バンの3種類があり、それぞれRE-LY試験、ROCKET AF試験およびJ-ROCKET AF試験、ARISTOTOLE試験という大規模臨床開発試験成績に基づいた保険適応がなされています。現在、これらの複数あるNOACの直接比較試験はなされておらず、それぞれの臨床試験成績を間接的に比較することも適切ではありません。そこで、今回のガイドラインでは、それぞれの試験対象患者に基づいた推奨度を決定し、ダイアグラムを提示しました。CHADS2スコア1点ではダビガトラン、アピキサバンが推奨、その他のスコアではすべての薬剤を同レベルで推奨していますが、これはそれらの患者を対象とした臨床試験成績が存在するかしないかによって決められています。そして、これらの薬物を処方するうえで注意すべき基本的事項としては2つ挙げられるでしょう。新規経口抗凝固薬の適応患者は、「非弁膜症性心房細動」であり、人工弁置換とリウマチ性僧帽弁膜症に伴う心房細動には適応とならないこと、さらにいずれの薬物もその前提に年齢、体重、性別、血清クレアチニンから推定される推定クレアチンクリアランスの把握が必須であることです。

なお、今回のガイドラインでは、脳卒中リスクスコアにCHADS2スコアを用いています。現在、CHADS2スコア0点、1点の患者の詳しいリスク層別化を行うため開発されたCHA2DS2-VAScスコアを用いなかった理由として、「CHA2DS2-VAScスコアは心房細動治療における脳梗塞リスクの評価方法として、とくに低リスク患者の評価に優れていると考えられる。しかし、評価方法が煩雑であることや、現在の臨床現場ではCHADS2スコアですら十分に広まっていないこと、新規経口抗凝固薬のサブ解析がCHADS2スコアで示されていることを考慮に入れ、CHADS2スコアを中心にしてCHA2DS2-VAScスコアで新たに加わった項目をその他のリスクとして追加する形で、本ガイドラインの抗血栓療法の指針を作成した」としています。

#### ●ワルファリン強度に関する推奨度が上がった●

ワルファリンは約50年の歴史をもつ伝統的かつ経験豊かな薬物であり、今回のガイドラインにおいてもその使用法に大きな変更はありません。今回、わが国の循環器医が7,937例の心房細動症例を登録して、抗血栓療法の実態や虚血イベント（脳梗塞や末梢動脈塞栓症）、重大な出血イベントの関連を観察したJ-RHYTHM Registry研究が報告され、ワルファリン強度に関する推奨度が上がりました。このJ-RHYTHM Registry研究では、2年間の観察期間中の重大な出血と虚血イベントの発症率を検討すると、PT-INR 1.6未満で虚血イベントが増加し、PT-INR 2.6以上で重大な出血イベントが急増していました。このことから、クラスIとして、「70歳以上、非弁膜症性心房細動患者へのワルファリン療法時のPT-INR 1.6～2.6での管理」と記載されています。70歳未満についてはまだ十分な情報がなく、従来通りの記載となっています。

#### ●心拍数調節治療薬や抗不整脈薬の選択・使用法の整理●

心房細動の心拍数調節に関して変更された内容は主に次の2つです。まず、心房細動における心拍数調節治療の目標心拍数が「緩やかな目標心拍数（安静時心拍数110拍/min未満）

で開始し、自覚症状や心機能の改善がみられない場合はより厳密な目標（安静時心拍数80拍/min未満、中等度運動時心拍数110拍/min未満）とする」と変更されたことです。これは、大規模臨床試験の1つであるRACE II試験の結果に基づいています。次に心房細動の心拍数調節について、具体的な薬剤名が挙げられたことを指摘できます。これは、ランジオロールを用いたJ-Land試験、ビソプロロールを用いたMAIN-AF試験など、本邦で行われた臨床研究の結果によるものです。

抗不整脈薬については、古くはVaughan-Williams分類、1990年代からSicilian Gambit分類という基礎的分類がなされてきましたが、今回のガイドラインではこのような分類に関する記載が削除されました。基礎的情報と臨床的情報は乖離する 경우가少なからず存在することが知られるようになり、臨床研究の結果を重視したものに変更されたわけです。その結果として、抗不整脈薬の選択はかなり単純化され、臨床現場において利用しやすい図が提示されるようになりました。

心房細動の停止を目的としたダイアグラムでは、器質的心疾患を有する例では電気ショックを推奨し、器質的心疾患が存在しない場合は心房細動の持続時間に応じて選択する抗不整脈薬を変更するようになっています。心房細動の再発予防を目的とした場合の治療では、器質的心疾患を有する場合には、まず器質的心疾患に対する十分な治療を行ったうえで、選択可能な薬物はアミオダロンとソタロールに限定されています。器質的心疾患を有しない場合には多くの抗不整脈薬から選択可能ですが、それぞれの薬物の効果の差は大きくないとする立場が示されています。いずれの場合にも薬物抵抗性と判断された場合には、カテーテルアブレーションを考慮することとしています。

なお、本ガイドラインから「孤立性心房細動」という用語は用いないこととされました。これは、人によってこの言葉の意味合いが異なる場合があり、誤解を生む可能性を考慮したためで、その代わりに「臨床上有意な器質的心疾患を認めない心房細動」と記載することとしています。

## ●おわりに●

今回改訂されたガイドラインには、上述した記載項目の他、アップストリーム治療ならびに非薬物療法が記載されていますが、大枠において変更がないか、もしくは他のガイドラインでなされた変更を追従したものとなっています。詳細はガイドラインをご参照ください。日本循環器学会のウェブサイトからダウンロードが可能です。

心房細動ガイドラインは諸外国でも発表されています。そこには国や文化による違いもある一方で、共通する部分も多いといえそうです。本邦の心房細動ガイドラインの歴史を見れば、基礎的思考から臨床的思考へというグローバル共通の流れが見える一方で、本邦でなされた臨床研究結果や医療環境・文化に配慮したローカル性をうかがうことができると個人的に感じています。