

特別講演



不整脈の最新治療  
Current Perspective of the Management  
of Cardiac arrhythmia

里見 和浩  
Kazuhiro SATOMI

東京医科大学循環器内科学分野  
Department of Cardiology, Tokyo Medical University

【要旨】 超高齢社会を迎え、不整脈疾患の患者数は増加してきている。不整脈疾患は、動悸などの症状による QOL の低下、血栓塞栓症の合併による ADL の低下、さらに心臓突然死による予後の悪化などをきたしうる。

発作時の心電図記録があれば不整脈の診断は容易であるが、一過性の場合、不整脈が発生した際の心電図記録がないと診断はしばしば困難である。近年、携帯型心電図記録デバイスが開発され、診断が容易になってきた。また無症候例でも心臓突然死のリスクが存在することがあり、そのリスク評価が重要である。

不整脈の治療には、薬物治療、カテーテルアブレーション、心臓植え込み型デバイスがある。上室性不整脈など、生命予後が比較的良好な場合には、それぞれの治療を段階的に行う。抗不整脈薬は、有効性が必ずしも高くないこと、催不整脈薬作用など慎重な副作用の管理が必要なこともあり、近年は根治的治療であるカテーテルアブレーションが第一選択とされることも多くなってきた。3次元マッピング装置は、心臓の解剖学的情報と、頻拍回路の描出など電気生理学的情報を記録、解析が可能で、複雑な頻拍の治療に大きく寄与してきた。

さらに焼灼範囲を正確に予測できるパラメータの開発や、心筋を特異的に治療できるエネルギーソースの開発など、より安全にアブレーションができるようになってきている。

心臓植え込み型デバイスは、徐脈に対するペースメーカ治療として開発されてきた。心室細動など致死的不整脈に対する植込み型除細動器、心臓非同期を有する低心機能患者に対する心臓再同期療法など様々なデバイスが開発されてきた。このような進歩を受け、すでに致死的不整脈を発生した患者の2次予防に加え、突然死発症リスクのある患者に対するリスク評価と一次予防が重要になっている。

不整脈の治療は、その重症度に合わせ、治療を適切に組み合わせる必要がある。今後、新たな診断、治療デバイスが開発されると思われ、そのような最新技術をどう使いこなしていくかも重要な視点である。

2023年11月4日 第192回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード：不整脈、心房細動、カテーテルアブレーション、心臓植え込み型デバイス

(連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学循環器内科 里見 和浩)

TEL : 03-3342-6111 FAX : 03-5381-6652 E-mail : ksatomi@tokyo-med.ac.jp

## 1. はじめに

超高齢社会を迎え、不整脈疾患の患者数は増加してきている。不整脈疾患は、動悸などの症状によるQOLの低下、血栓塞栓症の合併によるADLの低下、さらに心臓突然死による予後の悪化などをきたしうる。

本稿では頻拍性不整脈として最も頻度が高く、近年、診断や治療が最も進歩したと言っていい心房細動を例に、不整脈治療の歴史、現在、未来に触れてみたい。

心房細動は、心房の不規則な興奮が心室に伝わることにより、頻拍や不規則脈をきたす。頻拍に伴う症状として、動悸、息切れ、胸部不快感などがある。心房細動患者では、洞調律患者と比較して生命予後が不良であることが明らかになっており、その原因として、左房内に形成された血栓が血流によって脳梗塞などを発症させる心原性塞栓症、頻拍や不規則脈による心不全などがある。また認知症の発生は心房細動患者で高く、患者の生命予後のみでなくQOLも低下させる。

## 2. 不整脈の診断と治療

不整脈の診断とは「発作時の心電図を記録すること」にある。慢性心房細動など、常時不整脈が出ているものの診断は容易である。診断の困難さは、不整脈の発生頻度に依存する。どんなに症状が強い不整脈でも、その頻度が少なければ診断は困難となる。

記録時間が長ければ長いほど、不整脈を捉える可能性が高くなる。通常の12誘導心電図の記録時間は長くても2分程度、ホルター心電図は24時間であるが、最近では1~2週間程度記録できる機種も発売されている。

近年、失神など重篤な症状を伴い、各種検査でも診断がつかない場合、植え込み型心電計が用いられる。胸部皮下に数cm程度の機械を植え込むことで、2~4年程度心電図記録が可能である。一定の診断基準のものと、徐脈、心室頻拍、心房細動などが自動的に診断可能である。症状の出現をスマートフォンのアプリ上に記録することで、遡ってECGが記録される。やや侵襲的ではあるが、頻度の少ない不整脈の診断においてはもっとも診断率の高い検査方法である。

最近是一般でも購入可能な診断デバイスが発売さ

れている。Apple社のApple Watchは60秒間のI誘導心電図記録が常時可能であり、心房細動の診断率も高いことが報告されている<sup>1)</sup>。それ以外にも様々な診断ツールが発売されている。

心室頻拍、心室細動(VT/VF)などの致死的不整脈は、初回の発作で命を落とす可能性もある。リスクを評価して、発症前に予防的に治療を行う必要がある(一次予防)。致死的不整脈の発症リスクは心筋梗塞などの基質的心疾患の既往と、心機能低下である。陳旧性的心筋梗塞があり、左室駆出率30%以下の低心機能例を対象として、標準的治療と植込み型除細動器(ICD)に無作為に割り付け、全死亡を比較したMADIT2試験において、不整脈の有無にかかわらず、ICD治療が予後を改善させた<sup>2)</sup>。ICDは、ペースメーカーと同様鎖骨下皮下に植え込み、心腔内に留置したリード線により頻拍の診断を行い、所定のアルゴリズムでVT/VFと診断された場合には、自動的に除細動を行う心臓植え込み型デバイスである。このデバイスの開発により、心臓突然死の予防が可能となり、心疾患患者の予後が改善された。

## 3. 偶発的に診断された心房細動と治療

心房細動(AF)は、75歳以上の10%程度で認められる頻度が高い頻脈性不整脈である。日本人におけるAFの発生要因は、加齢、高血圧の既往、飲酒の習慣と報告されている。これ以外にも、甲状腺機能亢進症、肥満、睡眠時無呼吸、心臓弁膜症、慢性腎疾患などが誘因となり、生活習慣の一つとして位置づけられている。疫学的な検討により、洞調律患者と比較して1.5~2.0倍生命予後が不良であることが報告されている<sup>3)</sup>。前述したように、主な要因は、心原性脳塞栓症の発症と心不全である。(図1)

心原性脳塞栓症の発症リスクとして、高血圧、糖尿病、心不全、年齢75歳以上、脳梗塞ないし一過性脳虚血の既往があり(CHADS2スコアないしCHA2DS2-Vascスコア)、抗凝固療法の適応が検討される。臨床的にAFと診断され、CHADS2スコア1点以上であれば、直接経口抗凝固薬の投与が推奨される<sup>4)</sup>。

AFの30~50%は無症候ないし症状が軽度であり、脳梗塞を発症して初めてAFと診断される例も稀ではない。従って無症候のAFを早期に診断し、抗凝固療法を開始することが望ましいのではと考えられ

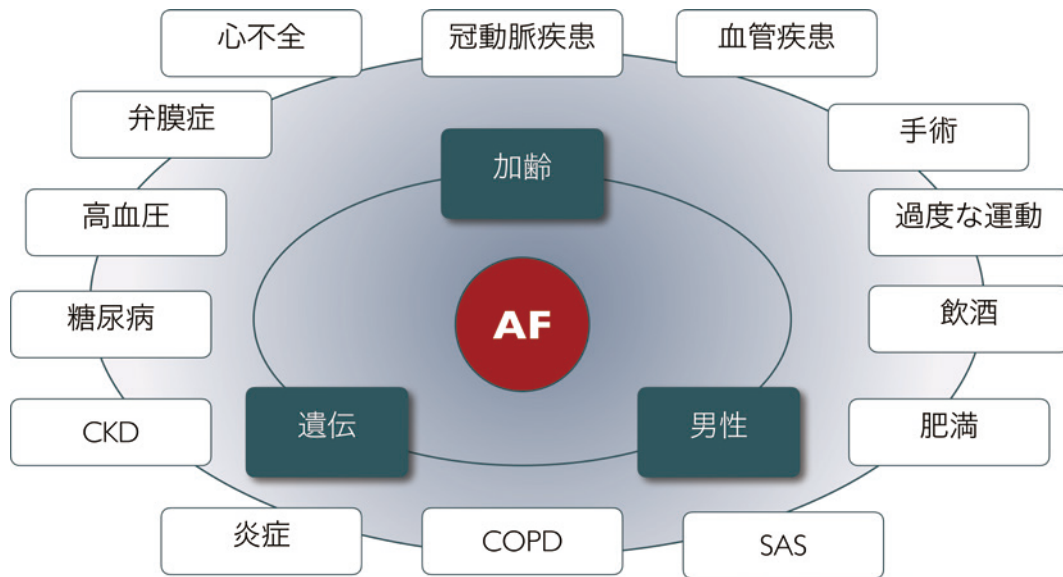


図 1 心房細動発生の原因  
 心房細動は様々な患者背景、生活習慣や合併疾患により発生する。  
 AF：心房細動、CKD：慢性腎臓病、COPD：慢性閉塞性肺疾患、SAS：睡眠時無呼吸症候群

てきた。

ペースメーカーなどの心臓植え込み型デバイスにおいては、症状の有無にかかわらず、AF 発生の日時、持続時間がほぼ 100% 診断可能である。近年、遠隔モニタリングと呼ばれる在宅診療が可能になっている。患者の自宅に通信装置を設置、心臓植え込み型デバイスと通信装置が自動的に交信を行い、データを収集、Web を介して医療機関の端末にデータを送れるようになっている。この機能により偶発的に発見された AF の取り扱いをどうするかが問題になっている。偶発的に発見された AF の血栓塞栓症リスクは、AF の持続時間と、患者の血栓症発症リスク (CHA2DS2-Vasc スコア) によることが明らかになっている。CHA2DS2-Vasc スコア 2 点の患者において、24 時間以上持続する AF が記録された場合、心原性脳塞栓症の発症は年間 1.5% 程度とされている<sup>5)</sup>。

最近、このようなデバイスで記録された心房の頻脈エピソード (AHRE: Atrial High Rate Episode) が記録され、脳梗塞リスクがある患者に対して、抗凝固薬とプラセボを無作為に比較した試験が行われた。抗凝固薬を投与しても血栓塞栓症のリスクは低下せず、出血リスクが高くなることが報告された<sup>6)</sup>。そもそも血栓塞栓症の頻度が低く、効果よりも抗凝固薬の出血リスクが上回ったことが原因と考えられている。単に薬剤を投与するのではなく、適応となる

患者のリスク評価が重要であると考えられる。

### 心臓細動の治療の進歩

1990 年代までの心房細動の治療は、主に外科手術によるものが中心であった。Cox らは、心房細動の機序が心房内を興奮が無秩序に伝播するリエントリーであるとの考えから、心房を切開し、再度縫合することで心房に伝導ブロックを作成する MAZE 手術を考案した<sup>7)</sup>。この手術により弁膜症が合併するような治療困難な心房細動であっても、洞調律維持が可能であった。Cox らが意図していたかどうかは不明であるが MAZE 手術が有効であった理由として、左心房後壁を肺静脈も含め一括して電氣的に隔離していたことが、後に証明されることになった。

1998 年フランスボルドー大学の Haissaguerre らは、肺静脈起源の期外収縮が、心房細動発生のきっかけ (トリガー) であることを突き止め、この期外収縮を抑制することにより、心房細動発生を抑えることができることを報告した<sup>8)</sup>。持続している心房細動をどう抑えるかでなく、発生のトリガーを抑制するという発想の転換 (パラダイムシフト) により、心房細動のカテーテル治療が可能となり、この 20 年で瞬く間に世界中に広がり、確立された治療となった。(図 2)

さらに心房細動のアブレーションは、周辺の医療機器の進歩をもたらした。三次元マッピング装置は、

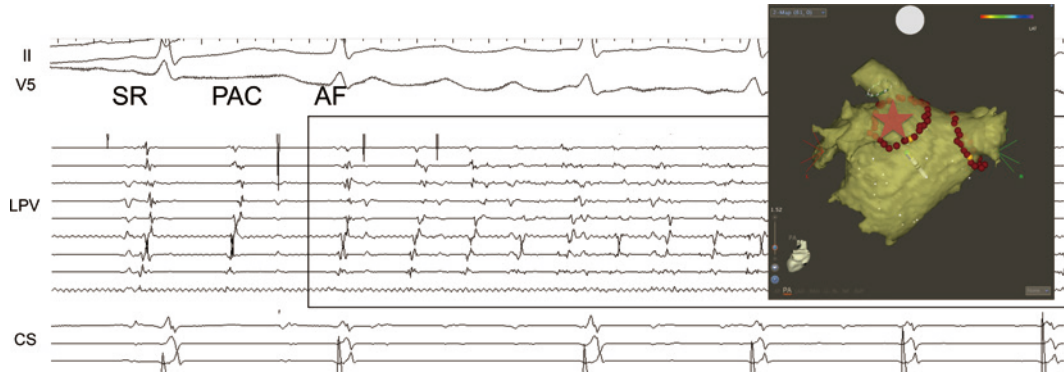


図2 心房細動発生のメカニズム  
洞調律 (SR) に続いて発生した肺静脈 (LPV) からの期外収縮 (PAC) により心臓細動 (AF) が発生している。  
CS: 冠静脈洞

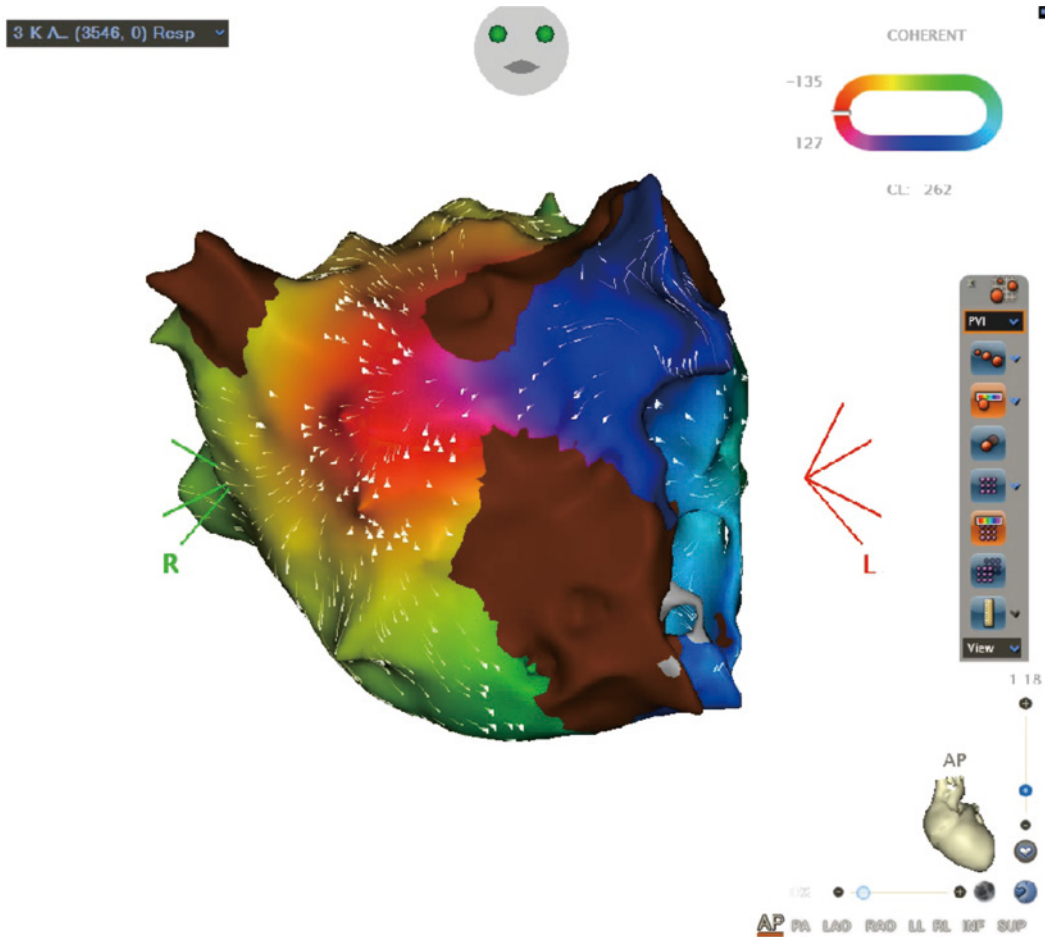


図3 三次元マッピング装置の進歩  
心房頻拍中の左房の興奮パターンをカラーで表示でき、そのメカニズムの診断に有用である。

解剖学的情報と電気生理学的情報を図式化し、表示するシステムである。2000年に日本において保険償還されて以来、バージョンアップを重ね、現在は3つのシステムが承認され使用可能となっている。(図3)

高周波アブレーションは、電気メスと同様、カテテル先端から高周波電流を流し、発生したジュール熱により組織を凝固壊死させるものである。これにより心筋の電氣的興奮を抑制することで、不整脈の原因を除去する。理論的には、高い出力、長い時間、

強いカテーテルコンタクトにより、焼灼範囲は大きくなる。しかし、組織温度が100度を超えると、水蒸気爆発 (Steam pop) し、心筋の挫滅や穿孔を招くリスクがある。

コンタクトフォースは、3次元マップとの組み合わせにより、カテーテル先端の圧着圧をリアルタイムで測定し、その方向を矢印で示すことにより、正確なカテーテルの固定と、安全な焼灼が可能になった。従来は感覚的に掴むしかなかった情報が、定量的に表示されることにより、より安全に、速く技術の習得が可能になった。

現在、出力、時間、コンタクトフォースの3つのパラメータを用いた Ablation index、Lesion index といった指標が開発され、深達度や焼灼範囲の予測ができるようになった。また組織の焼灼により電気抵抗が低下することを使用して、組織温度を予測する指標もある。

高周波アブレーションは熱伝導により治療を行うもので、特に薄い心房筋の治療では、過剰な治療により、食道や横隔神経といった周囲の臓器への障害のリスクも存在する。これを避けるため、高い出力で短い時間で治療を行う High Power Short Duration (HPSD) と呼ばれる方法が用いられるようになってきた<sup>9)</sup>。幅広く浅い焼灼が可能となった上に、手技時間の短縮にも貢献した。

クライオバルーンアブレーションは、日本で初めて承認された AF 治療用のバルーンカテーテルである。肺静脈隔離術に特化したカテーテルで、バルーンにより肺静脈を閉塞した後、バルーンを亜酸化窒素によりマイナス 50 度程度に冷却し、バルーンに面した心筋を冷凍壊死させるものである。約3分の治療で1本の肺静脈の隔離が可能で、治療時間が短縮された<sup>10)</sup>。

2024年には、パルスフィールドアブレーションが日本でも認可予定となっている。心筋特異的な周波数で発出されるパルスにより、食道や横隔神経といった心臓周辺臓器への障害が理論的にはないエネルギーであり、治療の安全性の向上が期待されている。

#### 心房細動アブレーションの効果

薬剤による洞調律維持治療は、心拍数コントロールという AF はそのまま心拍数を抑制するという消極的な治療と比較して予後改善効果が得られな

かった<sup>11)</sup>。AF アブレーションは、洞調律維持効果に優れ、術後再発なければ、抗不整脈薬や抗凝固薬を中止できる可能性もある。2019年に報告された CABANA 試験は、AF 患者において、カテーテルアブレーションと薬物治療が比較された初めてのランダム化比較試験である。残念ながら、約5年間のフォローアップ中に両群でイベント発生率に有意な差がなかった。これは、薬物治療群に割り付けられたにも関わらずアブレーション治療を受けるというクロスオーバーが30%で認められたことが、理由として挙げられた<sup>12)</sup>。

AF-AFNET4 試験では、抗不整脈薬とアブレーションを組み合わせた早期のリズムコントロール治療が、ガイドラインに準じた心拍数コントロール群に比して有意にイベント発生を減少させた。このことは、アブレーション時代の洞調律維持治療では、予後が改善できることが示されたことになる。

特に、心機能の低下した心不全において、アブレーションは心機能を改善し、全死亡、心不全入院も有意に減らすことが報告されてきた。このようなプロファイルの患者では、アブレーションによる洞調律維持を積極的に考えるようになってきた<sup>13)</sup>。

#### 生活習慣と不整脈

心房細動の発症には、高血圧、睡眠時無呼吸、肥満、飲酒などの生活習慣が大きく関与する。発症予防にはこれらの生活習慣を改善することが有効である。カテーテルアブレーション施行後であっても、生活習慣を改善することがその後の予後を改善することが明らかになっている<sup>14)</sup>。超高齢社会の日本では、今後、心房細動罹患患者が増加すると予測されており、生活習慣の管理による予防が重要になると考えられる。

#### 文 献

- 1) Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, Balasubramanian V, Russo AM, Rajmane A, Cheung L, et al. : Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **381**: 1909-1917, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1901183
- 2) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, et al. : Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*

- 346 : 877-883, 2002. doi : 10.1056/NEJMoa013474
- 3) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D : Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. *Circulation*, **98** : 946-952, 1998. doi : 10.1161/01.cir.98.10.946
  - 4) Ono K, Iwasaki YK, Akao M, Ikeda T, Ishii K, Inden Y, Kusano K, Kobayashi Y, Koretsune Y, Sasano T, et al. : JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *J Arrhythm*, **38** : 833-973, 2022. doi : 10.1002/joa3.12714
  - 5) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, et al. : 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, **42** : 373-498, 2021. doi : 10.1093/eurheartj/ehaa612
  - 6) Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, Bertaglia E, Blomstrom Lundqvist C, Borlich M, Brandes A, et al. : Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*, **389** : 1167-1179, 2023. doi : 10.1056/NEJMoa2303062
  - 7) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP : The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* **101** : 569-583, 1991
  - 8) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* **339** : 659-666, 1998. doi : 10.1056/NEJM199809033391003
  - 9) Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Leshem E, Buxton AE, Nakagawa H, Anter E : High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation : Safety, efficacy, and long-term durability. *J Cardiovasc Electrophysiol* **29** : 1287-1296, 2018. doi : 10.1111/jce.13651
  - 10) Pak HN, Park JW, Yang SY, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Yu HT : Cryoballoon Versus High-Power, Short-Duration Radiofrequency Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation : A Single-Center, Prospective, Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **14** : e010040, 2021. doi : 10.1161/CIRCEP.121.010040
  - 11) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, et al. : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **347** : 1825-1833, 2002. doi : 10.1056/NEJMoa021328
  - 12) Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, et al. : Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation : The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **321** : 1261-1274, 2019. doi : 10.1001/jama.2019.0693
  - 13) Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, et al. : Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* **378** : 417-427, 2018. doi : 10.1056/NEJMoa1707855
  - 14) Takahashi Y, Nitta J, Kobori A, Sakamoto Y, Nagata Y, Tanimoto K, Matsuo S, Yamane T, Morita N, Satomi K, et al. : Alcohol Consumption Reduction and Clinical Outcomes of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **14** : e009770, 2021. doi : 10.1161/CIRCEP.121.009770