

キーワード 心房細動・欧州心臓病学会・ガイドライン・抗凝固療法・心拍数コントロール・洞調律維持・Upstream治療・肺静脈隔離・左房アブレーション

目次

略語	3	4.3 長期的管理	29
1. はじめに	5	4.3.1 心拍数コントロールと洞調律維持	30
2. 序文	6	4.3.2 長期心拍数コントロール	33
2.1 疫学	6	4.3.3 薬理的な心拍数コントロール	33
2.1.1 心房細動に関連する心血管イベント(「転帰」)	6	4.3.4 房室結節アブレーションおよび修飾	35
2.1.2 心房細動の原因となる心血管系の病態・ その他の病態	7	4.3.5 長期洞調律維持治療	36
2.2 心房細動の発症機序	8	4.3.5.1 洞調律維持のための抗不整脈薬	36
2.2.1 心房の因子	8	4.3.5.2 左房カテーテルアブレーション	39
2.2.2 電気生理学的な発症機序	8	4.3.5.3 外科的アブレーション	45
2.2.3 遺伝的素因	8	4.4 Upstream治療	45
2.2.4 臨床との関係	9	4.4.1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬と アンジオテンシンII受容体拮抗薬	45
3. 心房細動の検出, 自然歴および急性期治療	9	4.4.2 アルドステロン拮抗薬	47
3.1 定義	9	4.4.3 スタチン	47
3.2 検出	9	4.4.4 多価不飽和脂肪酸(PUFA)	48
3.3 「自然」経過	10	5. 特殊な患者集団	49
3.4 心房細動の診断・モニターを目的とした心電図法	10	5.1 心不全	49
3.5 心房細動の病型	11	5.2 スポーツ選手	49
3.6 初期管理	11	5.3 心臓弁膜症	50
3.7 臨床的経過観察	12	5.4 急性冠症候群	50
4. 治療	12	5.5 糖尿病	51
4.1 抗血栓療法	12	5.6 高齢者	51
4.1.1 脳卒中および血栓塞栓症のリスク層別化	14	5.7 妊婦	52
4.1.2 抗血栓療法	16	5.8 術後心房細動	53
4.1.2.1 ビタミンK拮抗薬による抗凝固療法と対照の比較	16	5.9 甲状腺機能亢進症	54
4.1.2.2 抗血小板療法と対照の比較	16	5.10 Wolff-Parkinson-White症候群	54
4.1.2.3 ビタミンK拮抗薬による抗凝固療法と 抗血小板療法の比較	16	5.11 肥大型心筋症	55
4.1.2.4 その他の抗血栓療法	16	5.12 肺疾患	56
4.1.2.5 治験薬	17	文献	57
4.1.3 推奨される抗血栓療法	17		
4.1.4 出血リスク	18		
4.1.5 至適PT-INR	19		
4.1.6 特定の病態	19		
4.1.6.1 発作性心房細動	19		
4.1.6.2 術期抗凝固療法	19		
4.1.6.3 安定した血管疾患	19		
4.1.6.4 急性冠症候群・経皮的冠動脈インターベンション	19		
4.1.6.5 待機的経皮的冠動脈インターベンション	20		
4.1.6.6 非ST上昇型心筋梗塞	20		
4.1.6.7 直接的経皮的インターベンションを必要とする 急性ST上昇型心筋梗塞	21		
4.1.6.8 急性脳卒中	21		
4.1.6.9 心房粗動	24		
4.1.7 除細動	24		
4.1.7.1 経食道心エコーガイド下除細動	25		
4.1.8 脳卒中を予防するための非薬物治療	25		
4.2 心拍数コントロールおよび洞調律維持	25		
4.2.1 急性期の心拍数コントロールおよび洞調律維持	25		
4.2.1.1 急性期の心拍数コントロール	25		
4.2.1.2 薬理的除細動	25		
4.2.1.3 Pill-in-the-pocketアプローチ	27		
4.2.1.4 直流除細動	28		
		略語	
		ACEI	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
		ACS	急性冠症候群
		ACTIVE	Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events
		ADONIS	American-Australian-African trial with Dronedarone In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm
		AF-CHF	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure
		AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
		ANDROMEDA	Antiarrhythmic trial with Dronedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease
		APAF	Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study

った⁵⁸。重大な出血は有意に増加し (2.0%/年対1.3%/年; RR 1.57; 95% CI 1.29~1.92; $p < 0.001$)、ビタミンK拮抗薬で認められた増加とほぼ同じであった。登録患者の50%は医師によりビタミンK拮抗薬が不適切であると判定されており、試験登録時、23%の患者に出血リスクがあったことに注目すべきである。こうした所見から、アスピリン+クロピドグレル併用は、ビタミンK拮抗薬が不適切な場合の暫定的な治療法とみなされるが、出血リスクの高い患者ではビタミンK拮抗薬に代わるものではない。

Indobufenやtrifusalなどの抗血小板薬が心房細動例に対して検討されており、多少の有益性が示唆されたが、さらなる臨床データが必要と思われる。ビタミンK拮抗薬 (INR 2.0~3.0)と抗血小板薬の併用療法が評価されているが、脳梗塞または血管イベントに対する有用性は認められず、出血の頻度が高いことが確認された。ビタミンK拮抗薬 (INR 2.0~3.0)を投与しているにもかかわらず脳梗塞が発生した心房細動患者では抗血小板薬を追加するのではなく、INRが3.5を超えると重大な出血リスクが認められることから、目標INRの範囲を3.0~3.5に上げた抗凝固療法を行うべきである。

4.1.2.5 治験薬

新規抗凝固薬は、経口トロンビン阻害薬 (ダビガトランエテキシラートおよびAZD0837)と経口第Xa因子阻害薬 (rivaroxaban, apixaban, エドキサバン, betrixaban, YM150など)の2つに大別されるが、これらの新薬が心房細動における脳卒中予防薬として開発されている。

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate) study⁵⁹によると、脳卒中および全身性塞栓症の予防においてダビガトラン110mg 1日2回の効果はビタミンK拮抗薬に劣ることはなく、重大な出血の発生率は低かった。ダビガトラン150mg 1日2回では重大な出血の発生率はビタミンK拮抗薬と同程度であったが、脳卒中および全身性塞栓症の発生率はビタミンK拮抗薬より低かった⁵⁹。AVERROES (Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES) studyではビタミンK拮抗薬に忍容性がないか適応外の患者において、apixaban 5mg 1日2回投与の効果のアスピリン81~324mg 1日1回投与と比較した。Apixabanは脳卒中および全身性塞栓症を減少するという明らかな証拠が示され、安全性も確認されたため、試験は早期に中止された。

4.1.3 推奨される抗血栓療法

抗血栓療法は、高、中等度、低リスクといったカテゴリに人為的に分けるのではなく、脳卒中および血栓塞栓症の危険因子の有無に基づいて選択すべきである。

脳卒中リスクの評価手段としてはまず、簡便で覚えやすいCHADS₂スコア (4.1.1項参照)を用いる。これは特にプライマリ・ケア医および専門外の医師に適している。CHADS₂スコアが2以上の患者では、禁忌のない限り、2.0~3.0の範囲のINR値を目標に用量を調節したビタミンK拮抗薬などの経口抗凝固療法を長期間実施することが推奨される。

CHADS₂スコアが0~1の患者、またはさらに詳細な脳卒中リスク評価が必要な場合は、他の血栓塞栓症危険因子を含めた危険因子に基づく、より総合的なアプローチを用いることが推奨される (表9および

図4)。この危険因子に基づいたアプローチも採点法で、CHA₂DS₂-VAScスコア⁵² (定義については表8を参照)として表すことができる。心房細動における脳卒中予防に関する最近の臨床試験の多くでは、登録基準にこれらの追加危険因子の一部が含まれている^{57,59}。

経口抗凝固療法を考慮する場合は必ず、その有益な点と問題点について患者と話し合い、出血性合併症のリスク、抗凝固療法を安全に長期間継続できる能力および患者の意向を評価すべきである。他に危険因子のない65歳未満の女性 (すなわち、CHA₂DS₂-VAScスコアが1) などでは、経口抗凝固療法よりもアスピリン療法を考慮してもよい。

表9 AF患者における血栓予防法

リスク分類	CHA ₂ DS ₂ -VAScスコア	推奨される抗血栓療法
「主要な」危険因子1, または「主要ではないが臨床的に意義のある」危険因子≥2	≥2	OAC ^a
「主要ではないが臨床的に意義のある」危険因子1	1	OAC ^a またはアスピリン1日75~325mg. 推奨: アスピリンよりもOACが望ましい
危険因子なし	0	アスピリン1日75~325mgまたは抗血栓療法なし. 推奨: アスピリンよりも抗血栓療法なしが望ましい

AF=心房細動; CHA₂DS₂-VASc=C: 心不全, H: 高血圧, A: 年齢≥75歳 (2点), D: 糖尿病, S: 脳卒中 (2点)-V: 心血管疾患, A: 年齢65~74歳, S: 性別 (女性), INR=国際標準比; OAC=INR2.0~3.0 (目標2.5)に調節したビタミンK拮抗薬 (VKA) などの経口抗凝固薬

^aOAC, INR 2.0~3.0 (目標2.5)の範囲に調節したVKAなど。最終的にはVKAの代替が可能であれば新規OACを考慮してもよい。例えば、AFにおける脳卒中予防薬として2用量のダビガトランエテキシラートが承認された場合には、脳卒中および出血のリスク層別化を考慮した上で、血栓予防に対する推奨治療法は次のようになると考えられる。

- 経口抗凝固療法が適応となる場合は、至適用量によるVKAに代えて、ダビガトランを考慮してもよい。(i)出血のリスクが低い場合には (例えばHAS-BLEDスコア0~2; HAS-BLEDスコアの定義については表10を参照)、脳卒中および全身性塞栓症の予防に対する効果が改善されるため (ただしワルファリンと比較すると、頭蓋内出血の発生率は低く大出血イベントの発生率は同等)、ダビガトラン150mg 1日2回の投与を考慮する。(ii)出血リスクがある場合 (例えばHAS-BLEDスコア3以上)は、脳卒中および全身性塞栓症の予防に対する効果が同程度に得られるため (ただし、VKAと比較すると頭蓋内出血や重度の出血イベントの発生率は低い)、ダビガトラン110mg 1日2回の投与を考慮する。
- 1つの「主要ではないが臨床的に意義のある」危険因子を認める患者では、脳卒中および全身性塞栓症の予防において、ダビガトランはVKAおよびアスピリン等と同程度の効果があるが、頭蓋内出血や重度の出血イベントの発生率は低いことからダビガトラン110mg 1日2回を考慮する。
- 脳卒中の危険因子を認めない患者 (例えばCHA₂DS₂-VAScスコア0)ではリスクが低くなるため、アスピリン75~325mg/日の投与または抗血栓療法非施行のいずれかを選択する。この患者群 (すなわち孤立性AF患者)では、アスピリンの有用性とその有害作用、特に出血の可能性に関するデータが限られているためアスピリンは推奨されず、また抗血栓療法も行わないことが望ましい。

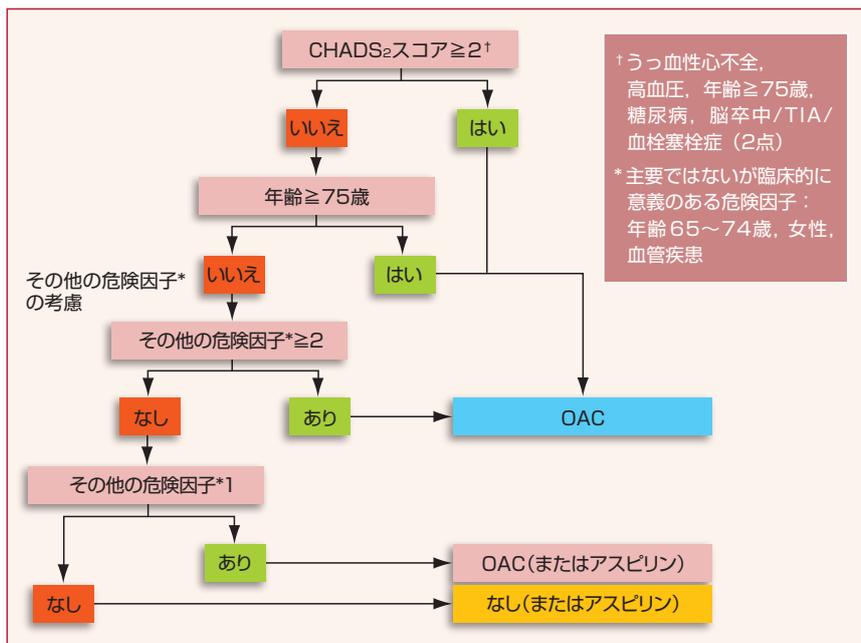


図4 AFにおける脳卒中予防を目的とした経口抗凝固薬使用の臨床フローチャート

AF=心房細動；OAC=経口抗凝固薬；TIA=一過性脳虚血発作
CHADS₂の詳細な説明は14ページを参照のこと。

4.1.4 出血リスク

抗凝固療法を開始する前には患者の出血リスクを評価する。心房細動患者では、抗凝固療法中の頭蓋内出血の発生率は以前よりはかなり低くなっており、最近の報告では高齢患者での発生率は0.1~0.6%の範囲にある。これは抗凝固強度の低下、慎重な用量調節、高血圧の良好なコントロールによるものと考えられる。頭蓋内出血はINR値が3.5~4.0を超えると増加し、INR値が2.0~3.0ではそれより低い場合と比べてもリスクが高くなることはない。

さまざまな出血リスクスコアが抗凝固療法中の患者で検討されているが、その評価様式はさまざまで、通常、重大な出血リスクに関する低・中等度・高リスク層への分類様式は異なっている。高齢患者においては、アスピリンによる重度の出血リスクがビタミンK拮抗薬とほぼ同じであると推定するのは妥当といえる⁵⁶。転倒の懸念は過大評価されがちで、転倒に伴う頭蓋内出血リスクが脳卒中予防における経口抗凝固療法の有益性を上回るには、年間300回以上転倒する必要がある。

Euro Heart Surveyに登録されている欧州在住の心房細動患者3,978例を対象にして、新しい簡便な出血リスクスコア、HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly) が導き出された(表10)⁶⁰。心房細動患者の出血リスクを評価するために、このHAS-BLEDスコアの活用は理にかなっていると思われる。この評価法では3以上のスコアが「高リスク」に当たり、ビタミンK拮抗薬またはアスピリンのいずれを用いたとしても、抗血栓療法の開始後は患者のモニタリングと定期的な見直しが必要である。

表10 HAS-BLED出血リスクスコアの臨床像

記号	臨床像 ^a	ポイント
H	高血圧	1
A	腎・肝機能異常 (各1ポイント)	1または2
S	脳卒中	1
B	出血	1
L	INR不安定	1
E	高齢者(年齢 >65歳)	1
D	薬物またはアルコール依存 (各1ポイント)	1または2
		最大9ポイント

^a「高血圧」は収縮期血圧>160mmHg, 「腎機能異常」は長期の透析、腎移植、または血清クレアチニン200μmol/L以上, 「肝機能異常」は慢性肝臓病(例:肝硬変)または顕著な肝障害の生化学的エビデンス(例:正常値上限の2倍を超えるビリルビン値、かつ正常値上限の3倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ/アルカリホスファターゼ値), 「出血」は出血の既往および/または出血性素因、例えば出血性下痢、貧血など。「不安定INR」は、INRが不安定/高値または目標治療域内時間不十分(例:<60%)。「薬物/アルコール依存」は、抗血小板薬、非ステロイド抗炎症薬などの薬物の併用またはアルコール中毒について調べる。

INR=国際標準比。Pisters et al.⁶⁰より。

血栓塞栓症予防における推奨

推奨内容	クラス ^a	レベル ^b	文献
血栓塞栓症を予防するための抗血栓療法は、低リスク患者(孤立性AF、年齢<65歳、または禁忌)を除いて全てのAF患者に推奨される	I	A	47,48,63
抗血栓療法は、脳卒中/血栓塞栓症および出血の絶対的リスク、ならびに当該患者に対する相対リスクおよび有益性に基づいた選択が推奨される	I	A	47,48,50
CHADS ₂ [C:心不全, H:高血圧, A:年齢, D:糖尿病, S:脳卒中(2点)] スコアは、非弁膜症性AF患者における脳卒中リスクを評価するための簡便な頭文字による(覚えやすい)手法として推奨される	I	A	50
・CHADS ₂ スコア≥2の患者に対しては、禁忌でない限り、INR範囲2.0~3.0(目標2.5)を達成するよう用量調整したVKAによる長期のOAC治療が推奨される	I	A	47,48,54
AFの詳細なまたは包括的な脳卒中リスク評価には、「主要な」危険因子および「主要ではないが臨床的に意義がある」脳卒中危険因子 ^c を考慮した危険因子に基づく手法が推奨される(例:CHADS ₂ スコア0~1)	I	A	52
・1つの「主要な」危険因子または2つ以上の「主要ではないが臨床的に意義がある」危険因子をもつ患者は高リスクであり、禁忌でない限り、OAC治療(例:目標INR 2.0~3.0を達成するよう用量調整したVKA)が推奨される	I	A	52
・1つの「主要ではないが臨床的に意義がある」危険因子をもつ患者は中等度リスクであり、以下のいずれかの抗血栓療法が推奨される	I	A/B	52
i. OAC治療(例:VKA)、または	I	A	52
ii. 1日75~325mgのアスピリン内服	I	B	48
・危険因子のない患者は低リスク(基本的に、危険因子をもたない65歳未満の孤立性AF患者)であり、アスピリン1日75~325mgの内服か、抗血栓療法を行わないことが推奨される	I	B	52
機械弁を有するAF患者に対し、VKAによる抗凝固療法をどの程度行うかの目標は人工弁の型および装着部位に基づいて決定することが推奨され、INRは僧帽弁では最低2.5、大動脈弁では最低2.0に維持する	I	B	63,64
抗血栓療法は、AF患者と同様に心房粗動患者に対しても推奨される	I	C	
抗血栓療法の選択は、AFの病型(発作性、持続性、または永続性)にかかわらず、同一基準を用いて考慮すべきである	II a	A	47,48
1つの「主要ではないが臨床的に意義がある」危険因子をもつ患者の大部分では、出血性合併症のリスク、長期間の抗凝固療法を安全に継続できる能力、および患者の意向に基づき、アスピリン内服よりもOAC治療(例:VKA)を考慮すべきである	II a	A	47,48
危険因子のない低リスク患者(基本的に、危険因子をもたない65歳未満の孤立性AF患者)に対しては、アスピリン内服よりも抗血栓療法を行わないことを考慮すべきである	II a	B	47,48
OAC治療を拒否するか、OAC治療に対して明らかな禁忌をもつ患者(例:抗凝固療法モニタリングへの対応または継続が不可能)では、出血リスクが低い場合には、脳卒中予防のためにアスピリン1日75~100mg + クロピドグレル1日75mgの併用投与を考慮すべきである	II a	B	58
抗血栓薬(VKAまたはアスピリン)を処方する場合は出血リスクの評価を考慮すべきであり、特に高齢者ではアスピリンとVKAの出血リスクは同等とみなす必要がある	II a	A	56,60,65
出血リスクの評価にはHAS-BLEDスコア [H:高血圧, A:腎/肝臓機能異常, S:脳卒中, B:出血の既往または傾向, L:INR不安定, E:高齢者(>65歳), D:薬物/アルコール依存] の算出を考慮すべきであり、3以上のスコアは「高リスク」を示唆することから、OACまたはアスピリン治療にかかわらず、抗血栓療法開始後は一定の注意および定期的検査が必要である	II a	B	60
機械弁を有さないAF患者、または血栓塞栓症の高リスクのないAF患者が出血リスクを伴う外科的または診断的処置を受ける場合には、OACの中断(最高48時間の治療域以下の抗凝固療法は行う)を考慮すべきであり、「橋渡し」の代替抗凝固療法としてのヘパリンは不要である	II a	C	
機械弁を有する患者、または血栓塞栓症のリスクが高いAF患者が、外科的または診断的処置を受ける場合にOAC治療を一時的に中断する間は、「橋渡し」の抗凝固療法として治療用量のLMWHまたは未分画ヘパリンの投与を考慮すべきである	II a	C	
外科的処置後、止血が十分と思われる場合には、手術日の夕方(または次の朝)に「通常の」維持用量(負荷用量なし)によるOAC治療の再開を考慮すべきである	II a	B	
抗血栓療法の有益性、リスク、および必要性については定期的に再評価すべきである	II a	C	
急性脳卒中またはTIAを呈するAF患者では、抗血栓療法開始前にコントロールされていない高血圧の管理を考慮すべきであり、出血を除外するために、脳の画像検査(コンピューター断層撮影または磁気共鳴画像法)を実施すべきである	II a	C	
出血が存在しない場合には、脳卒中の約2週間後にOAC治療を考慮すべきであるが、出血が認められる場合には抗凝固療法を実施してはならない	II a	C	
大規模な脳梗塞が認められる場合、出血に移行するリスクを考慮し、抗凝固療法の開始を遅らせることを考慮すべきである	II a	C	

続く