

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005年度合同研究班報告）

【ダイジェスト版】

心房細動治療(薬物)ガイドライン(2006年改訂版)

Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2006)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会

班 長 小 川 聡 慶應義塾大学呼吸循環器内科

班 員 相 澤 義 房 新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野

新 博 次 日本医科大学付属多摩永山病院

井 上 博 富山大学第二内科

奥 村 謙 弘前大学循環器内科

鎌 倉 史 郎 国立循環器病センター心臓内科

熊 谷 浩一郎 福岡大学第二内科

班 員 是 恒 之 宏 大阪医療センター臨床研究部

杉 薫 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

三田村 秀 雄 東京都済生会中央病院

矢 坂 正 弘 九州医療センター脳血管センター脳血管内科

山 下 武 志 (財)心臓血管研究所附属病院循環器内科

外部評価委員

大 江 透 岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科

児 玉 逸 雄 名古屋大学環境医学研究所循環器分野

比江嶋 一 昌 九段坂病院

矢 野 捷 介 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環病態制御内科学

(構成員の所属は2006年11月現在)

目 次

「改訂にあたって」

「心房細動(薬物)の治療ガイドライン」作成の方針

I. 弁膜症

II. 高血圧性心疾患

III. 虚血性心疾患

IV. 拡張型心筋症 (DCM)

V. 肥大型心筋症 (HCM)

VI. 甲状腺機能亢進症

VII. 重症心不全

VIII. WPW 症候群

IX. 洞不全症候群

X. 孤立性心房細動

XI. 高齢者の心房細動

XII. 小児の心房細動

XIII. 発作性心房細動(孤立性)の薬物による除細動

(無断転載を禁ずる)

「改訂にあたって」

1999～2000年度合同研究班報告では外山淳治班長のもと、1) 不整脈を専門としない医療従事者を対象とし、2) 我が国の医療の現状に沿う形で、3) 心房細動の基礎疾患を班員毎に分担し、各施設における実態調査を加えたガイドラインをまとめた。循環器を専門としない医師にも判りやすい日常診療の指針として役立てられて来たが、この間欧米のみならず我が国でもエビデンスが集積され、新規薬剤の臨床応用も進み、さらには非薬物療法、

中でもアブレーション治療の目覚ましい進歩により、心房細動に対する治療パラダイムが変化しつつある。折しも2006年8月にはACC/AHA/ESC合同の心房細動ガイドライン2006が発表された。これらの流れを受けて、本ガイドライン作成班では今回の改訂にあたっては外山班ガイドラインにおける誤植の修正程度に留め、2007～2008年度で全面改訂を目指すことを決定し、現在準備を進めている。

「心房細動（薬物）の治療ガイドライン」作成の方針

我々のガイドライン作成の基本方針

1. AHAのそれに習って、不整脈を専門としない医療従事者を対象とする提言とした。その理由としては、心房細動の薬物治療の歴史は古くあまりにも一般化した故に、確かな科学的根拠の無いままに専門医療施設で経験的に行われている現状も追認した提言とした。
2. ガイドラインを我が国の医療の現状に沿うものとした。我が国の循環器病の拠点施設から班員を選び、その施設での治療の現状を踏まえた内容とした。これにより治療域が狭く不整脈を誘発し易いNa遮断薬を使用すべき場合には、我が国で最もよく使われ“使い勝手がよく分かっている”薬物が選択されている。また選択の対象となる薬物が我が国の保険診療の適応を受けているか否かも診療の現場では重要であり、これも提言に加えることにした。
3. 班員の担当する各基礎疾患ごとに、心房細動が合併する頻度、基礎疾患の病態・予後に対する影響、

班員の所属する施設における治療の現状と展望（除細動の適応と使用薬物、レートコントロールと使用薬物、抗凝血薬の適応、保険適応の可否、その他）を記述した。

4. とりあげた基礎疾患として、弁膜症、高血圧性心疾患、虚血性心疾患、拡張型心筋症、肥大型心筋症、甲状腺機能亢進症、WPW症候群、洞不全症候群である。更に、重症心不全、孤立性心房細動、高齢者心房細動、小児の心房細動、発作性心房細動の除細動の項目を付け加えた。
5. ガイドラインの各項目に共通した記述を避けるために「解説1：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」、「解説2：電氣的除細動の実際」、「解説3：抗凝血療法の実際」、「解説4：心房筋の電氣的リモデリング」を設けた。
6. 我が国の日常臨床で使い慣れた薬物を中心にして作成されたこのガイドラインが、循環器を専門としない医師にも使い易いマニュアルとして利用されることを期待する。

I 弁膜症

1. 心房細動の合併頻度

僧帽弁狭窄、僧帽弁逆流、大動脈弁逆流での合併率が高く、弁機能異常の重症度、左房径、左室拡張期径、心機能、ANP、BNP等の心不全重症度の指標、年齢、罹病期間に依存して増加する。

2. 病態・予後への影響

心房細動の合併は血行動態および心機能悪化の表現であるとともに、それ自体が心機能の悪化要因でもある。発作回数の多さ、発作時間の長さ（慢性固定化）や、左房径の拡大が著しいほど（50 mm 以上）血栓塞栓症の合併頻度が高くなり、生命予後や QOL 阻害の要因となる。

3. 基礎疾患の治療を指向した心房細動治療のあり方

心房細動の合併は弁装置の機械的障害によるもので、基本的には外科的手術を考慮すべきであり、漫然と抗不整脈薬の投与を行わない。

心機能が保たれている例では発作予防として Na チャネル遮断薬のうち、K チャネル遮断作用およびムスカリン（M2）受容体遮断作用を併せ持つ薬剤を用いるが、心機能低下が中等以上の例では心抑制が強い薬物は避け、血行動態、心機能の悪化を常に警戒する。

血行動態破綻があれば直ちに電氣的除細動を行うが、それ以外の例では待機的にレートコントロールあるいは血栓塞栓予防処置下で電氣的除細動あるいは薬理的除細動を行う。

4. レートコントロールと使用薬物

ジギタリス、 β 遮断薬、Ca拮抗薬を用いる。使用にあたっては薬物相互作用に注意する。

5. 抗凝血薬の適応

アスピリン、チクロピジン等の抗血小板薬投与を原則とするが、血栓塞栓症のリスクが高い例ではワルファリンによる抗凝血療法（「解説：抗凝血療法の実際」参照）を行う。

II 高血圧性心疾患

1. 心房細動の合併頻度

高血圧症の7%（男性8.8%，平均67歳，女性5.0%，平均70.0歳）に心房細動を合併（発作性心房細動を含む）する。

2. 病態・予後への影響

高血圧症による圧負荷が左室のリモデリング（「解説：心房筋の電氣的リモデリング」参照）や左房壁の伸展をもたらす、心房細動を誘発し、難治としている。

3. 除細動の適応と使用薬物

高血圧性の心不全があれば電氣的除細動が第一選択となる。

それ以外では十分な降圧治療を基本にチャネルからの解離速度が遅い、あるいは中程度～遅い Na チャネル遮断薬を使用する（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）。

4. レートコントロールと使用薬物

心不全傾向のある患者ではジギタリス薬を、血行動態的に安定している場合には、ベラパミル、ジルチアゼムや β 遮断薬を使用する。

5. 抗凝血薬の適応

ワルファリンによるコントロールが良いが、採血によるモニタリングが困難な場合は抗血小板薬にて脳塞栓症を予防する（「解説：抗凝血療法の実際」参照）。

心房細動は、日常外来診療でしばしば遭遇する不整脈であり、種々の病態を基礎疾患として発症することが多いが、本邦にける EBM（evidence-based medicine）に基づく統計的なデータは少ない。本稿では、高血圧症に伴う心房細動治療に関して自験例を中心に述べる。

III 虚血性心疾患

1. 心房細動の合併頻度

虚血性心疾患の7.0%（男性：7.3%，平均年齢65歳，女性：6.3%，平均年齢71歳）に心房細動を合併する。

2. 病態・予後への影響

心拍出量の減少と脈拍数の増加により狭心症発作や心不全を惹起する。

虚血性心疾患に心房細動を合併すると死亡率は増加する。

血栓塞栓症の発生率も増加する。

それ以外では薬理的除細動の適応となる。

心不全がなければ使い慣れたチャンネルからの解離速度の遅い Na チャンネル遮断薬を用いる（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）。

心不全があれば解離速度が中等度の Na チャンネル遮断薬を用いる。

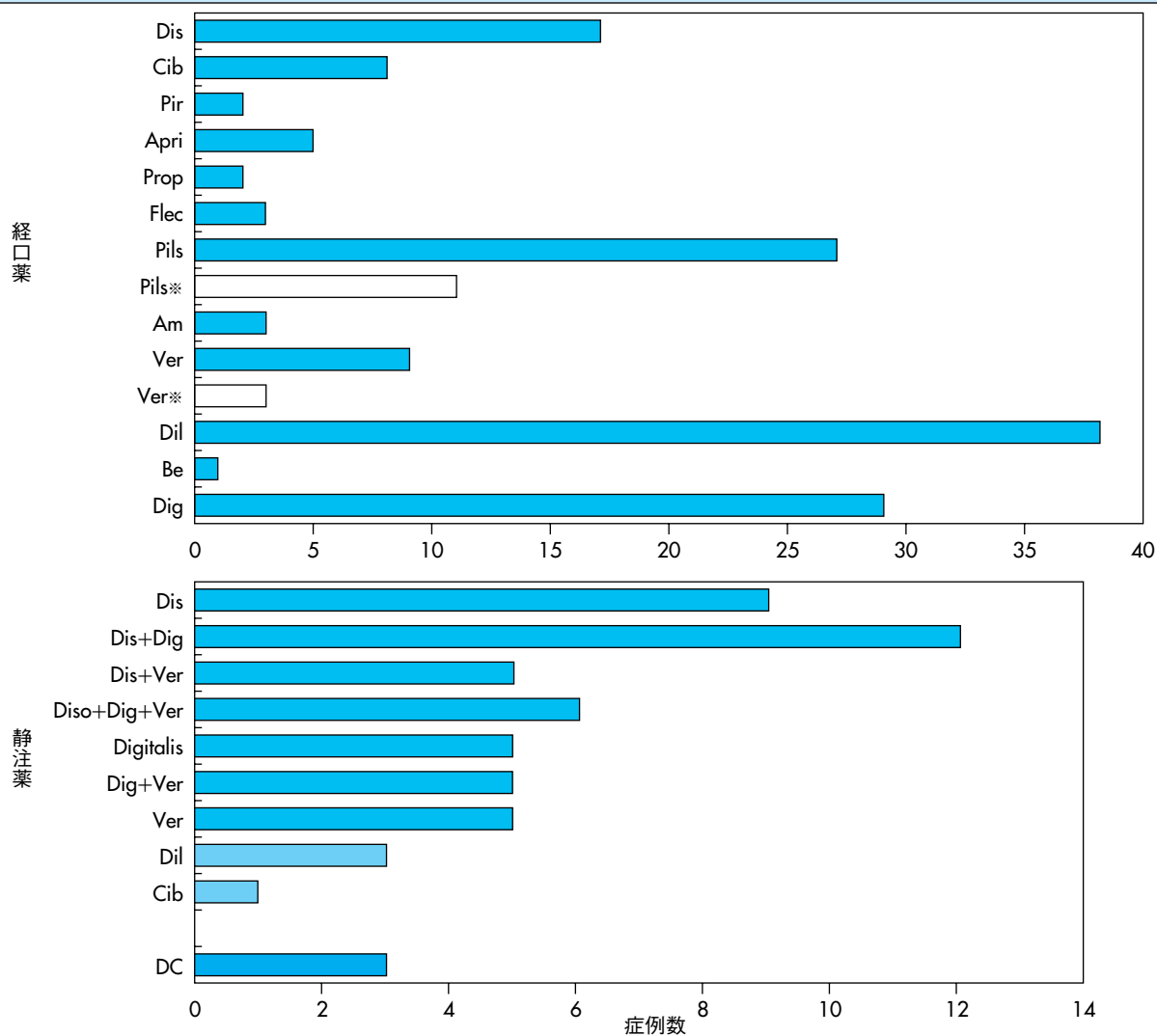
3. 除細動の適応と使用薬物

急性心筋梗塞で心不全を呈している場合は、緊急電氣的除細動の適応となる。

4. レートコントロールと使用薬物

狭心発作と心不全の予防のために厳重なレートコントロールが必要である。

除細動および洞調律維持に使用された経口薬と静注薬



上段：ジルチアゼムが最も高頻度に洞調律維持の目的で用いられている。ピルジカイニドは除細動を目的として最も多く用いられている。
※は単回投与による除細動例である。

下段：ジソピラミドまたはジソピラミドとジギタリスの併用が除細動を目的として最も多く用いられている。

Dis:ジソピラミド, Cib:シベンゾリン, Pir:ピルメノール, Apr:アプリンジン, Prop:プロパフェノン, Flec:フレカイニド, Pils:ピルジカイニド, Am:アミオダロン, Ver:ベラパミル, Dil:ジルチアゼム, Bep:ベプリジル, Dig:ジギタリス

(愛知県立尾張病院の資料)

冠拡張・冠攣縮予防作用をもつ Ca 拮抗薬が第一選択である。

Ca 拮抗薬でコントロール不十分な場合や心不全合併例ではジギタリスを併用する。

5. 抗凝血薬の適応

心房拡大、僧帽弁逆流、心室瘤、心不全合併例ではワルファリンによる抗凝血療法を行う（「解説：抗凝血療法の実践」参照）。

虚血性心疾患では、冠動脈のバイパスやインターベンション後の抗血小板薬の併用が多く、抗凝血療法の実践では出血に注意が必要である。

IV 拡張型心筋症（DCM）

1. 心房細動の合併頻度

拡張型心筋症の 38 % に心房細動を合併する。

（男性：36.3%，平均年齢 59 歳，女性：40.7%，平均年齢 58 歳）

2. 病態・予後への影響

心房寄与は消失し心拍出量は減少する。頻脈性心房細動は心不全を増悪させる。

心房細動により血栓塞栓症の頻度は増加する。

予後は非合併例より悪いと考えられる。

3. 除細動の適応と使用薬物

頻脈性心房細動により肺うっ血をきたしたり血行動態の悪化（血圧 80 mmHg 以下）を認める場合は緊急電氣的除細動をする（「解説：電氣的除細動の実践」参照）。

血行動態が保たれていれば薬物によるレートコントロールを行い、心不全を管理した上で除細動の適応を検討する。

左房内血栓に注意する。

4. レートコントロールと使用薬物

心不全の改善と予防を目的とする。

ジギタリスが第一選択、不十分な場合には、 β 遮断薬あるいは Ca 拮抗薬を考慮する。

後 2 者は陰性変力作用を有するため、投与は少量から開始する。

5. 抗凝血薬の適応

DCM 例では心腔内血栓の合併例も多く、禁忌がない限りワルファリンの適応とする。

拡張型心筋症（DCM）は、心筋細胞の変性や間質の線維化により左室の拡大及び収縮能の低下を主徴とする疾患である。臨床像はうっ血性心不全を呈し、心房圧の上昇と左房拡大のため心房細動の合併率は増す。頻脈性心房細動は心不全を増悪する。

慢性心不全例では洞調律化が期待できることは少ないので、レートコントロールにより血行動態の安定化を図ることと、塞栓の防止も図ることが標準的な治療となる。

V 肥大型心筋症（HCM）

1. 心房細動の合併頻度

初診時 10 ~ 20 % に心房細動を合併。経過と共に心房細動の合併頻度は増加する。

2. 病態・予後への影響

高率に血栓塞栓症を合併し、脳塞栓症はしばしば致命的となる。

心不全が増悪し、特に左室収縮機能低下を伴った例では難治性心不全を示すことが多い。

3. 除細動の適応と使用薬物

心不全、心原性ショックを示す例は緊急の電氣的除細動の適応となる（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）。

それ以外は薬理的除細動の適応となる。

Na チャネル遮断薬（チャネルからの解離速度が中等～遅い薬物）をもちいる。

薬物無効例では電氣的除細動を行う。

4. 発作性心房細動の予防，除細動後の洞調律の維持

Na チャネル遮断薬（チャネルからの解離速度が中等～遅い薬物）、アミオダロンを用いる。

5. レートコントロールと使用薬物

左室収縮障害がなければ Ca 拮抗薬、 β 遮断薬を用いる。

左室収縮障害を合併する例ではジギタリスを用いる。

但しジギタリスは流出路狭窄例では禁忌となる。

6. 抗凝血薬の適応

全例ワルファリン療法の適応となる（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）。

できれば抗血小板薬を併用する。

7. 患者教育

あらかじめ心房細動の症状，塞栓症の危険性，初期治療の重要性を教育する。

VI 甲状腺機能亢進症

1. 心房細動の合併頻度

甲状腺機能亢進症の1.7%に心房細動を合併（男2.8%，女1.4%）する。加齢とともに頻度は増大（20歳以下0%～70歳以上7.1%）する。

2. 病態・予後への影響

頻脈を伴う。

甲状腺機能の正常化とともに多くが自然停止する。

除細動成功率が高く，再発率が低い。

3. 除細動の適応と使用薬物

甲状腺の治療を優先させる。

甲状腺治療の遅れで細動自然停止率，除細動率，洞調律維持率は悪化する。

甲状腺機能の回復後3ヶ月を経過しても持続する心房細動の自然停止は見こめず，除細動の適応となる。除細動に際しては，日本心電学会・日本循環器学会編集「抗

不整脈薬ガイドライン」（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）に従って抗不整脈薬を試み，無効例には電氣的除細動をおこなう。

洞調律維持には抗不整脈薬ガイドラインに従って抗不整脈薬を使用する。

4. レートコントロールと使用薬物

甲状腺機能亢進の急性期にはβ遮断薬を優先して用いる。

心房細動慢性期の治療には抗不整脈薬ガイドラインに従う。

5. 抗凝血薬の適応

抗凝血療法を除細動施行前に併用する。

細動持続期間が20ヶ月未満の例での細動再発率は低いので，抗凝血療法の早期中止も可能である。

VII 重症心不全

1. 心房細動の合併頻度

20～35%である。

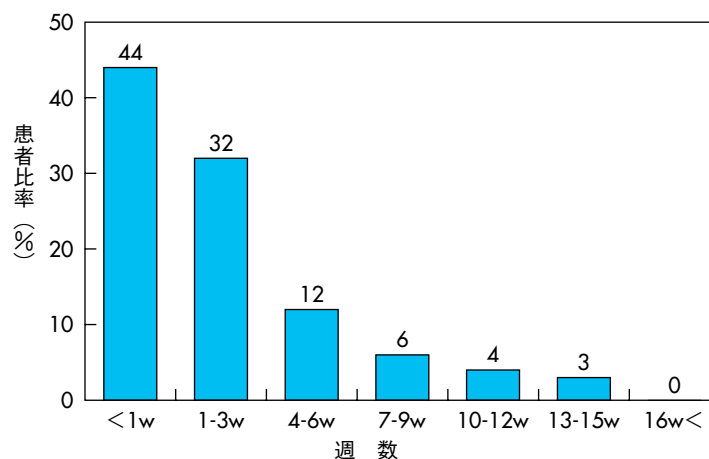
2. 病態・予後への影響

心機能を悪化させ，血栓塞栓症の発症および生命予後を悪化させる。

3. 基礎疾患の治療を指向した心房細動治療のあり方

基礎心疾患および心不全に対する治療，除細動と洞調

甲状腺機能正常化から同調律回復までの期間



律の維持，心室レートコントロールと抗凝血療法が基本である。

抗不整脈薬は陰性変力作用および催不整脈作用に注意する。

4. 除細動と洞調律の維持

発作性心房細動には電氣的除細動が第一選択的治療法である。

中等症から重症心不全例はアミオダロンが有用である。

また，血行動態が悪化している心不全増悪期にはニフェカランの静注が有用なこともある。

5. 心室レートコントロール

ジギタリス薬が第一選択．β遮断薬は心不全治療薬としても有効（陰性変力作用に注意）である。

ベラパミルも使用可能であるが，陰性変力作用に注意する。

6. 抗凝血薬：抗凝血療法（ワルファリン）が第一選択である。

ワルファリン使用困難例には抗血小板薬を使用する。除細動時の抗凝血療法は「解説：電氣的除細動の実際」を参照。

7. その他

薬物は肝機能や腎機能，心機能により体内薬物動態が変化しうることに留意し，低～中用量から開始する。

Ⅲ群抗不整脈薬はQT延長に伴う多形性心室頻拍の出現に留意する。

VIII WPW 症候群

1. 心房細動の合併頻度

WPW 症候群の 15-30% に認められる。

2. 病態・予後への影響

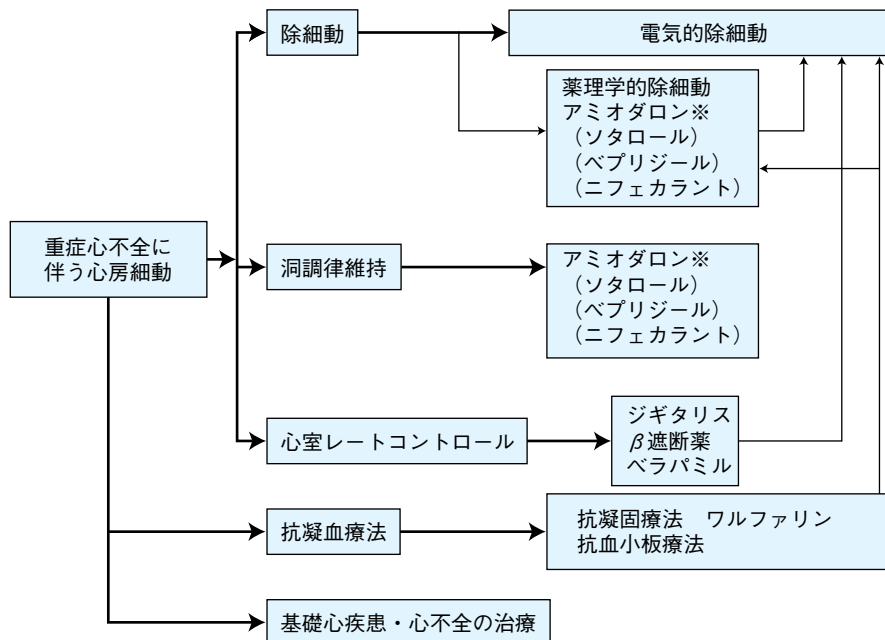
突然死の可能性がある（特に副伝導路の伝導能が亢進している場合）。

3. 除細動の適応と使用薬物

血行動態の破綻した例では緊急電氣的除細動の適応となる。

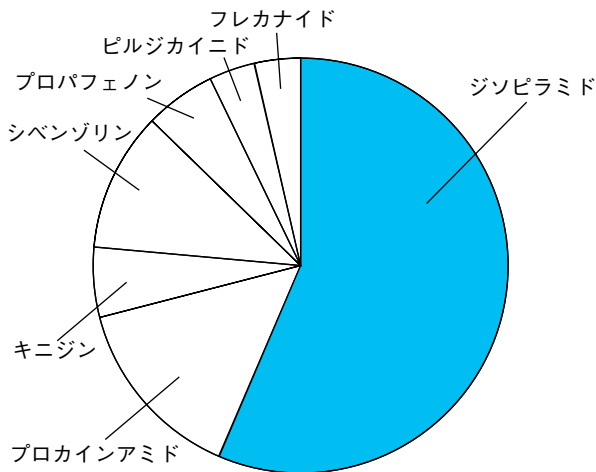
血行動態が保たれていれば，Na チャネル遮断薬による薬理的除細動（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）を行う。

重症心不全を伴った心房細動の治療の進め方



() の薬物は保険適応ではない。※：肥大型心筋症，心室頻拍を伴う発作性心房細動のみ保険適応

心房細動の再発予防として用いられる抗不整脈薬



約60%の症例でジソピラミドが使用されており、わが国の特徴と言える。

4. レートコントロールと使用薬物

Na チャネル遮断薬によってレートコントロールを行う。房室結節の伝導性を抑制する薬物（ジギタリス、Ca チャネル遮断薬など）は禁忌となる。

5. 抗凝血薬の投与

孤立性心房細動に準じる（「解説：抗凝血療法の実際」

参照）。

WPW 症候群に合併した心房細動は、副伝導路の電気生理学的性質によってその重症度が異なる。すなわち副伝導路からの伝導によって短い興奮間隔の心室応答がある場合、心房細動から心室細動をきたし突然死の危険が高いことが知られている。従って、副伝導路の電気的な性質を調べることは非常に重要であり、副伝導路の伝導の不应期が短い症例では、高周波カテーテルアブレーションや積極的な抗不整脈薬治療による心房細動発生の予防が必要である。

IX 洞不全症候群

1. 心房細動の合併頻度

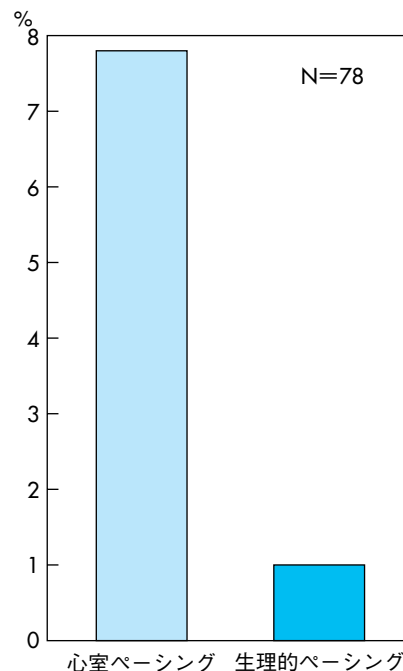
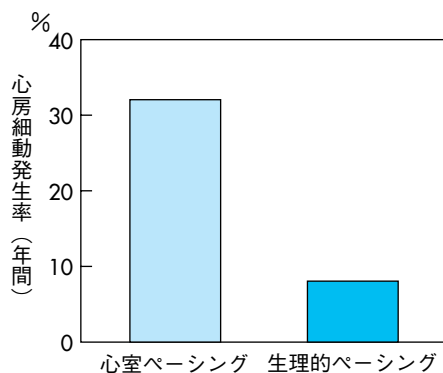
年齢とともに増加する。

洞不全症候群の中で心房細動を伴う徐脈頻脈症候群は最も頻度が高く、40-60%に合併する。

2. 病態・予後への影響

細動発作の初期に頻脈による著しい動悸を訴えたり、心房細動停止に引き続く長い（5-10秒以上）洞停止に

生理的ペーシングは心房細動と脳塞栓の発生率を抑制する



より失神状態になることも稀ではない。

心房の壁在血栓に由来した脳梗塞の合併が年間 5-6 % で発生する。

3. 除細動の適応と使用薬物

一時的ペースメーカーの併用が望ましい。

除細動時の使用薬物としては Na チャネル遮断薬が中心となる（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）。

4. レートコントロールと使用薬物

恒久的ペースメーカーの植え込みが必要である。

Ca チャネル遮断薬、 β 遮断薬が第一選択となる。

5. 抗凝血薬の投与

ワルファリンの投与を原則とする（「解説：抗凝血療法の実際」参照）。

生理的ペーシングが塞栓予防に有効である。

2. 病態・予後への影響

60 歳以下では 5 年生存率は 100 %，10 年，15 年がいずれも 81 % であり，性，年齢を一致させた健康人と有意な差は認められない。

一方，頻脈性心房細動では心不全の誘発，高齢者では脳塞栓の合併に留意する。

3. 除細動の適応と使用薬物

緊急の電氣的除細動の適応はなく，通常薬理的除細動を考慮する。

特に限定の必要はなく，チャネルからの解離速度が中等度から遅い Na チャネル遮断薬（「解説：抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療」参照）を使用する。

4. レートコントロールと使用薬物

頻脈傾向がなければ，特に使用しない。

頻脈の場合は， β 遮断薬，ベラパミル，ジギタリスいづれも使用可能である。

X 孤立性心房細動

1. 心房細動の合併頻度

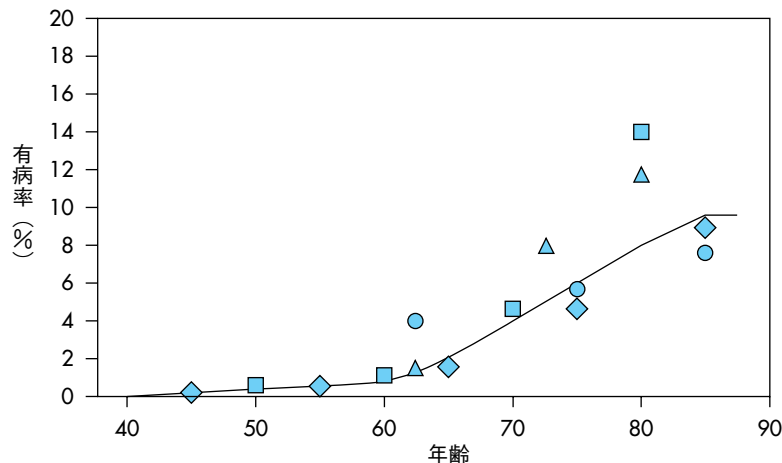
60 歳以下では，1 % に満たないが，年齢とともに増加し，70 歳代では 4-7 %，80 歳代では 10 % に達する。

XI 高齢者の心房細動

1. 心房細動の合併頻度

心房細動の有病率は全年齢で 0.89 %，40 歳以上で

健康成人の年齢と心房細動の合併頻度



加齢に伴う心房細動患者数の増加
健康成人における心房細動は加齢とともに増加し，特に70歳以上で急激に合併率が上昇する。
70歳代では4~8%、80歳代では10%に達する。
3つの疫学調査（●，▲，■）をまとめたもの。

2.3%，65歳以上で5.9%，80歳以上で約10%と推定されている。

2. 病態・予後への影響

高齢になると心・腎機能および内服薬管理能力が低下し、前立腺肥大、緑内障、消化管出血、および便秘を合併しやすく、転倒のリスクも増す。

抗不整脈薬や抗凝血薬を使用する際には、これらに十分の注意を払う。

3. 除細動の適応と使用薬物

器質的心疾患合併例に準じて除細動を行う。

高齢者では心、肝、腎の機能低下を合併していることが多く、副作用が生じやすいため、薬剤は通常より少ない量から開始する。

4. レートコントロールと使用薬物

ジギタリス薬が第1選択。高齢者では薬剤の長期使用時に洞停止や徐脈が発生することがあるため注意を要する。

レートコントロールが困難で、頻脈により心不全を生じる例ではカテーテルアブレーションによる房室ブロック作成術も考慮する。

5. 抗凝血薬の適応

心房細動から脳塞栓症発症の危険因子（一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往、高血圧の既往、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全、及び高齢）を持つ症例ではワルファリン療法（「解説：抗凝血療法の実際」参照）が第1選択となる。

70歳未満ではINR 2.0～3.0、70歳以上では、INR 1.6～2.6を目標とする。抗血小板薬は次善の策である。

XII 小児の心房細動

1. 心房細動の頻度

小児期にはまれな不整脈である。

心房に負荷のある先天性心疾患や先天性心疾患の術後、洞不全症候群に合併することがある。

基礎心疾患のない場合はきわめてまれである。

2. 病態

心房細動は心房の負荷をさらに増悪させ、先天性心疾

患の状態を悪化させる。

特発性心房細動の症状は比較的軽微である。

3. 予後

先天性心疾患の場合には基礎心疾患によって予後が決定されることが多い。

先天性心疾患の術後の場合、特にFontan手術後には心房細動は心不全を悪化させる。

特発性心房細動の小児期の予後は比較的良好である。

4. 治療

薬物治療は症例数が少ないので十分なevidenceに基づいた治療法は確立されていないが、成人の心房細動の治療に準ずる。

小児は成人より活動的であるので抗凝血薬を投与する場合には、外傷や頭蓋内出血に注意する。

XIII 発作性心房細動(孤立性)の薬物による除細動

1. 孤立性心房細動の頻度

全心房細動例の2.1～15%が孤立性心房細動といわれる。

発作性心房細動は心房細動例の26～35%なので、孤立性発作性心房細動は全心房細動例の0.5～5.3%となる。

2. 病態・予後への影響

頻脈性心房細動が持続すると心不全を惹起する。

心房細動の反復により心房リモデリング（「解説：心房筋の電気的リモデリング」参照）を生じ、持続時間の長い心房細動が停止すると心房気絶が生じやすく、血栓塞栓症の発生率は増加する。

3. 除細動の適応と使用薬物

発作性心房細動は早期に除細動すべきである。

除細動に用いる抗不整脈薬のうち第一選択はNaチャンネル遮断薬であり、第二選択はKチャンネル遮断薬である。早期の除細動を必要とする場合には静注用抗不整脈薬を使用し、時間的余裕があれば経口抗不整脈薬を使用する。

夜間発生する心房細動には抗コリン作用をもつ抗不整脈薬を選択し、日中に生じやすい心房細動にはβ-遮断作用のある抗不整脈薬を選択する。

頻脈性心房細動による頻拍誘発性心筋症の状態にあれば電氣的除細動（「解説：電氣的除細動の実際」参照）を行う。

4. レートコントロールと使用薬物

自覚症状軽減のためにCa拮抗薬，ジギタリス， β -遮断薬によりレートコントロールを行うことがある。

5. 抗凝血薬の適応

孤立性発作性心房細動には抗血小板薬の使用が一般的であるが，服用が可能な症例では抗凝血薬（INR 2.0前後）を投与すべきである。

心不全例では抗凝血薬の投与を行う。

心房細動になってから2日以内で，除細動を急ぐときにはヘパリン 5000～10000単位を静注後に電氣的除細動する。

解 説

1 抗不整脈薬ガイドラインに基づく心房細動の薬物治療

はじめに

日本循環器学会学術委員会ガイドライン作成班「心房細動治療ガイドライン」は、各病態毎の心房細動の治療指針をまとめたが、除細動、再発予防、レートコントロールを目的とした抗不整脈薬の使用法に関しては平成12年度日本循環器学会・日本心電学会共同研究班から報告された「抗不整脈薬ガイドライン」に準拠することが定められた。本稿では、本「抗不整脈薬ガイドライン」の解説書の中から、心房細動の薬剤選択の要旨を抜粋し解説を加える。詳細については原典ないしCD-ROMを参照されたい。

抗不整脈薬ガイドラインの基本コンセプト

Vaughan Williams 分類と Sicilian Gambit

抗不整脈薬ガイドラインで薬剤が選択される論理は基本的には Sicilian Gambit に則っているが、機序が未だ不明で、標的とすべき分子が決められない不整脈に関しては班員を中心とした不整脈専門医の知識・経験に基づい

た薬剤選択を重視してある。また、本ガイドラインの特徴は従来の Vaughan Williams 分類（表：Vaughan Williams（I 群薬）と Sicilian Gambit 分類の比較）を用いずに Sicilian Gambit の提唱した薬物分類法（表：抗不整脈薬の薬理作用）に従った点である。すなわち、I 群（I a, I b, I c）、II 群、III 群、IV 群という表現を避け、イオンチャネルや受容体への作用に基づいて Na チャネル遮断薬、K チャネル遮断薬、Ca チャネル遮断薬、受容体遮断薬（ α , β , ムスカリン）という総称で薬剤を一括している。特に Na チャネル遮断薬については、薬剤とチャネルとの結合解離動態が薬効と副作用に密接に関係することから、解離の速い薬剤（ファーストドラッグ fast drug）、中間的、解離の遅い薬剤（スロドラッグ slow drug）に分類した。そして薬物の Na チャネルに対する結合性（親和性）をチャネルの活性化と不活性化の状態に分けて記載した。Vaughan Williams 分類 I a, I b, I c 群は活動電位持続時間への作用の有無により分けられているが、（表：Vaughan Williams（I 群薬）と Sicilian Gambit 分類の比較）に示すごとく Na チャネル遮断作用のキネテイクスによる分類とは一致しない。「心房細動治療ガイドライン」においても基本的には Sicilian Gambit による薬剤プロフィールの表現に従うことを提言する。表：抗不整脈薬の薬理作用からも明らかごとく、I a 群薬といっても Na チャネル遮断作用のキネテイクスばかりか、K チャネル遮断作用、特にそのサブタイプ選択性、さらには受容体遮断作用など、全て同一のプロフィールを持つ薬剤がないことが最大の理由である。

Vaughan Williams (I 群薬) と Sicilian Gambit 分類の比較

Vaughan Williams	Sicilian Gambit		
	Na チャネルからの解離速度		
	速い	中程度	遅い
Ia キニジン プロカインアミド ジソピラミド シベンゾリン ピルメノール		● ●	● ● ●
Ib リドカイン メキシレチン アプリンジン	○ ○	●	
Ic プロパフェノン フレカイニド ピルジカイニド		●	● ●

K チャネルサブタイプ選択性

K チャネル遮断薬に関しては、表：Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類枠組では作用の強さが低、中、高の3段階のみであり、心房細動の発症機序の相違に基づく使い分けや、電気的リモデリング過程（「解説：心房筋の電気的リモデリング」参照）における各種 K チャネルサブタイプの発現の変化などを考慮した使い分けに不適切という指摘がある。例えば、発作性心房細動例の多くで迷走神経がその発生に関与しているとされ、迷走神経の興奮はアセチルコリン感受性 K チャネル（IK.ACh）の活性化によって心房筋の活動電位を短縮させ、不応期を短くして心房細動を発生させる。心筋虚血の際には

Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類枠組

薬 剤	イオンチャンネル						受 容 体				ポンプ Na-K ATPase	臨床効果			心電図所見		
	Na			Ca	K	If	α	β	M ₂	A1		左室 機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow														
リドカイン	○										→	→	●			↓	
メキシレチン	○										→	→	●			↓	
プロカインアミド		A			●						↓	→	●	↑	↑	↑	
ジソピラミド			A		●				○		↓	→	●	↑↓	↑	↑	
キニジン		A			●		○		○		→	↑	●	↑↓	↑	↑	
プロパフェノン		A						●			↓	↓	○	↑	↑		
アプリンジン		I		○	○	○					→	→	●	↑	↑	→	
シベンゾリン			A	○	●				○		↓	→	○	↑	↑	→	
ビルメノール			A		●				○		↓	↑	○	↑	↑	↑→	
フレカイニド			A		○						↓	↑	○	↑	↑		
ビルジカイニド			A								↓→	→	○	↑	↑		
ベプリジル	○			●	●						?	↓	○			↑	
ベラパミル	○			●			●				↓	↓	○	↑			
ジルチアゼム				●							↓	↓	○	↑			
ソタロール					●			●			↓	↓	○	↑		↑	
アミオダロン	○			○	●		●	●			→	↓	●	↑		↑	
ニフェカラン					●						→	→	○			↑	
ナドロール								●			↓	↓	○	↑			
プロプラノロール	○							●			↓	↓	○	↑			
アトロピン									●		→	↑	●	↓			
ATP									■		?	↓	○	↑			
ジゴキシン									■	●	↑	↓	●	↑		↓	

遮断作用の相対的強さ：○低 ●中等 ●高
 A = 活性化チャンネルブロッカー I = 不活性化チャンネルブロッカー
 ■ = 作動薬

ATP 感受性 K チャンネル (IK_{ATP}) の活性化を介して、また交感神経活性の亢進は IK_s 活性化を介してこの変化を増強するので、各病態でこれを考慮するとより高い治療効果が期待できよう。Vaughan Williams 分類の I a 群は K チャンネル遮断作用を持つために活動電位を延長するが、各薬剤の K チャンネルサブタイプ選択性にかなりの多様性があり、そのサブタイプの多様性を理解すれば

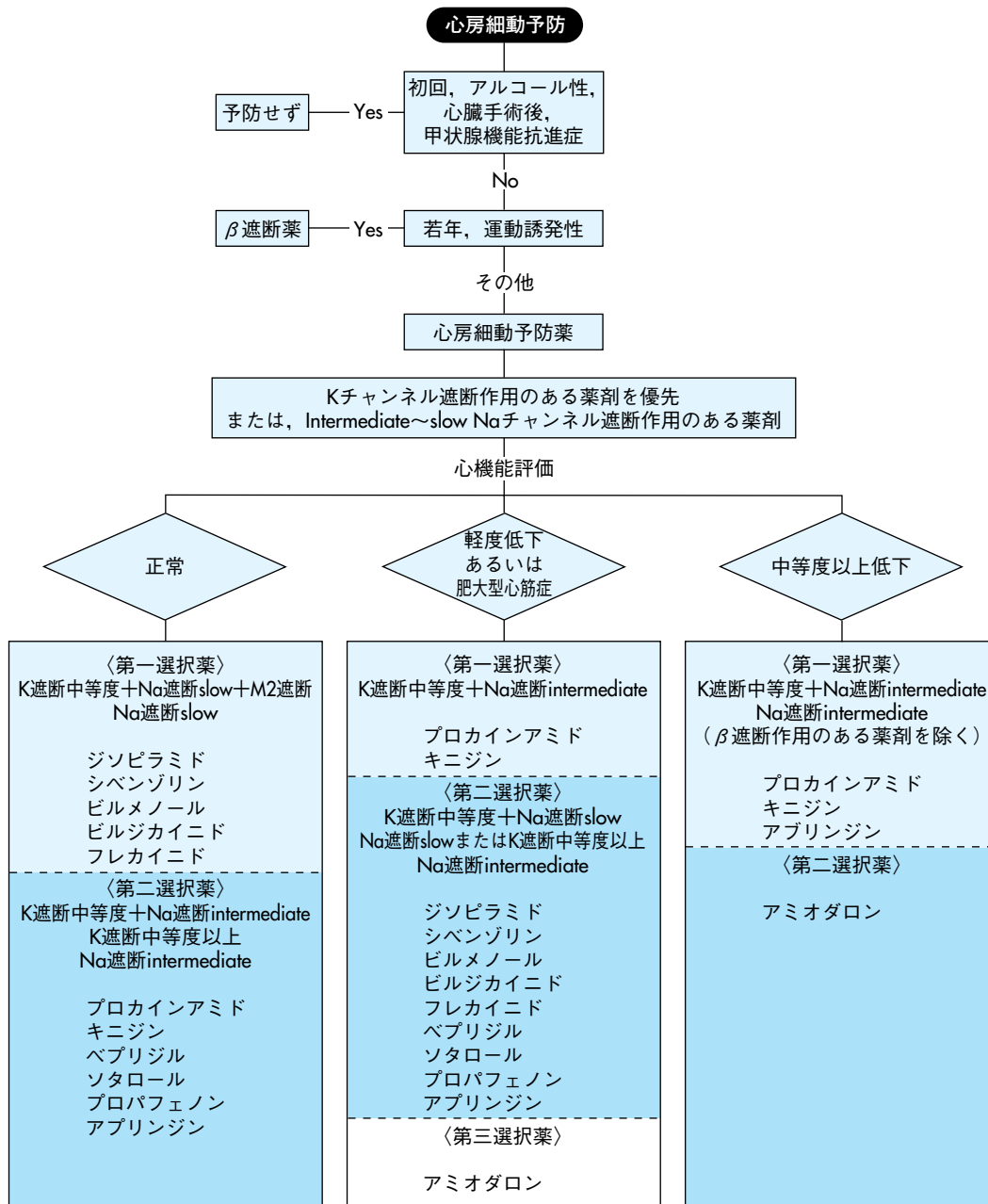
各病態毎の使い分けが可能となる。すなわち、迷走神経緊張性の心房細動例には、IK_{ACh} を抑制できる薬剤が有用となる。ムスカリン受容体 (M₂) を介した間接的抑制も有用である。アミオダロンが心房細動の予防にも有効なことは良く知られており、アミオダロンと同じ K チャンネル選択性 (IK_s, IK₁, direct IK_{ACh}) を有するか否かも薬剤選択の上で意義がある。

心房細動予防薬の選択手順

発作性心房細動の発作間歇期あるいは慢性心房細動除細動後の再発予防に際しては、その発作が初回であれば予防薬投与は行わない。アルコール性か、甲状腺機能亢進症に由来することが明白な場合にもそれにまず対処し、同様に抗不整脈薬は投与しない。更に、若年者や運動誘発性である場合にはまずβ遮断薬が選択される。そ

れ以外の場合が抗不整脈薬の適応である。洞調律時にリエントリー発生の防止に必要な、十分な心房筋不応期延長をもたらすための標的分子はKチャンネルである。Naチャンネル遮断薬においてはチャンネルからの解離速度の遅速を充分配慮して、第一選択、第二選択薬を決めてある（図：心房細動の予防と薬物の選択）。逆使用頻度依存性特性のため細動発作中の停止薬としては効果が期待できないKチャンネル遮断薬も、洞調律時には不応期延長効果

心房細動の予防と薬物の選択



★薬剤使用時（アミオダロン、ソタロール以外）には、心房粗動の1対1房室伝導を誘発する可能性に注意すること。

が期待できる。しかもKチャンネル、特にIKrはNaチャンネルと異なり心房細動経過中の電气的リモデリングの影響を受けず、減少しないのが特徴である。心不全に合併する心房細動でもIKr選択的遮断薬が有効という報告もある。そこで表：抗不整脈薬の薬理作用からKチャンネル遮断作用が中等度以上のものを優先させる。ここで心機能に関する情報（正常、軽度低下、中等度以上低下）を取り入れ、正常例への第一選択薬は、Kチャンネル遮断作用が中等度以上で、チャンネルからの解離速度の遅いNaチャンネル遮断作用、さらにはM2受容体遮断作用の3つを併せ持つ薬剤とした。この条件を満たすのは、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノールの3剤で、さらに臨床での実績を加味して強力なNaチャンネル遮断作用のみを有するスロードラッグであるピルジカイニド、フレカイニドも候補薬とした。

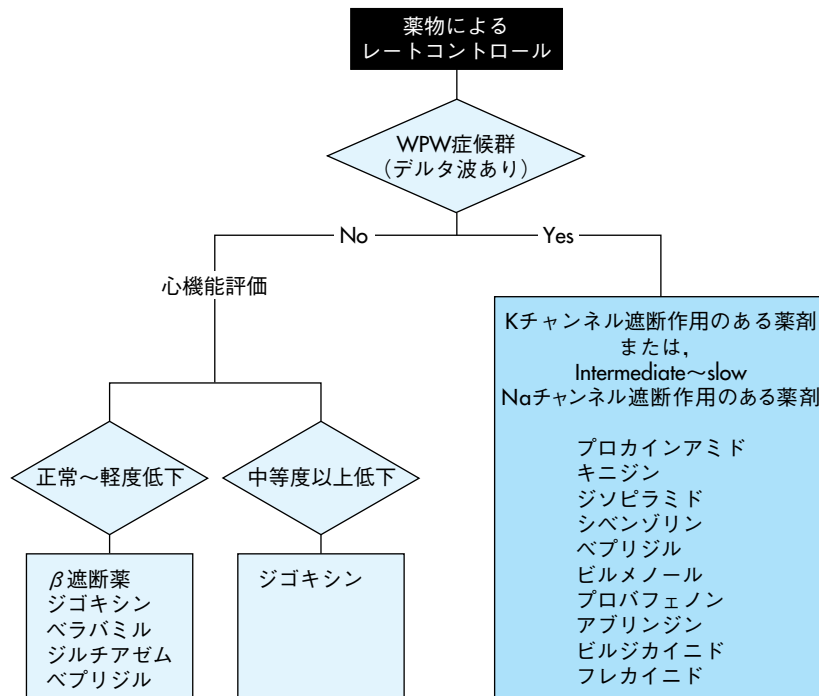
第二選択薬には、(a) Kチャンネル遮断作用が単独で中等度以上あるものに加えて、(b) 中間的なキネテイクスを示すNaチャンネル遮断薬、さらには(c) その両者を有する薬剤が挙げられている（ペプリジル (a)、ソタロール (a)、プロパフェノン (b)、アプリンジン (b)、プロカインアミド (c)、キニジン (c)）。今回は取り入れられなかったが、さらにこの中からの選択を行う際に、心房細動の機序を考慮したKチャンネルサブタイプ選択

性も参考になろう。例えば、迷走神経性の心房細動については前述したが、交感神経緊張に伴い発生する心房細動などにはカテコールアミンで活性化されるIKsに作用を有する薬剤が有用である。β遮断作用を有するNaチャンネル遮断薬プロパフェノンも第一選択に考慮すべきであろう。同様にβ遮断作用を有するKチャンネル遮断薬のソタロールも有用である。

心機能軽度低下例の場合には、正常例の第一選択と第二選択薬が若干入れ替わった使い方となっている。保険適応外であるという問題があり、さらに費用効率を考慮した上での使用とはなるが、アミオダロンが第三選択薬として挙げられる。肥大型心筋症を持つ症例も適応となる。

一方、心機能中等度以上低下例にはKチャンネル遮断作用が中等度以上の薬剤から心機能抑制が強い、チャンネルからの解離速度の遅いNaチャンネル遮断薬は除外され、解離速度が中間的なキネテイクスのプロカインアミドやキニジン、またアプリンジンが第一選択となる。勿論β遮断作用のある薬剤は除外される。アミオダロンが第二選択薬として用いられる。

心房細動のレートコントロールの手順



心房細動治療の進め方

心房細動が持続している症例は3つのカテゴリーに分けられる。すなわち、1) 頻脈を伴い（心拍数が毎分100以上）、比較的早急な対応を迫られるもの、2) 心拍数が99以下の発作性心房細動例、3) 心拍数が99以下の慢性心房細動例である。発作性か慢性かの判断は主治医にゆだねられている。

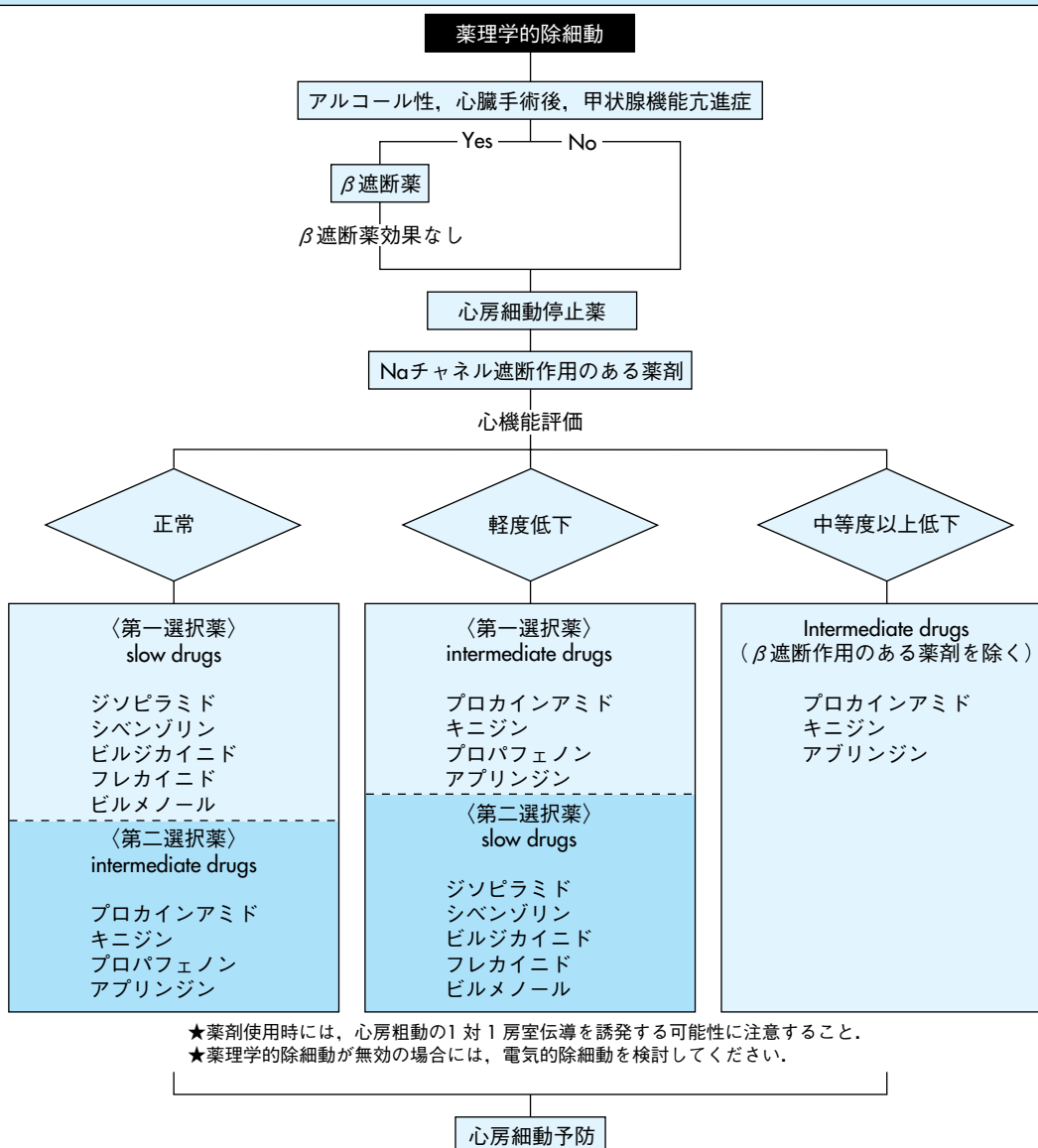
(1) 心拍数が毎分100以上の心房細動の治療

ショック（血圧80 mmHg以下）、肺水腫の合併など緊急を要する場合は電氣的除細動を行う。可能な限りへ

パリン投与の上で行うのが望まれる。除細動成功後は前項の心房細動予防のフローに戻る。それ以外の緊急性が無い場合には薬物によるレートコントロールをまず行う。

薬物によるレートコントロール：QRS群がデルタ波を伴っている場合には、房室結節伝導を抑制する薬剤（ベラパミル、ジゴキシンなど）は禁忌となり、ケント束の不応期を延長させるか、伝導を抑制することが治療の標的となる。そこで、Kチャンネル遮断作用のある薬剤を優先し、さらにチャンネルからの解離速度が中等度から遅いNaチャンネル遮断薬も適応となる（図：心房細動のレートコントロールの手順）。

薬理的除細動の進め方



デルタ波が見られない場合には、房室結節伝導が受攻性因子となる。心機能が正常（ないし軽度低下）例ではβ遮断薬、ジゴキシン、ベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジルから選択する（図：心房細動のレートコントロールの手順）。症例毎に緊急性を判断した上で、必要に応じて静注投与も考慮する。心機能低下例ではジゴキシンを用いる。

こうした治療で心拍数が毎分99以下に低下した段階で除細動が必要な例には、以下の2) 3) のフローに従う。

2 心拍数が毎分99以下の発作性心房細動の治療

ここでは心房細動が発症後48時間以内かそれを越えるかが分岐点となる。48時間以内の例では心房内血栓が形成されている可能性が低いとの報告からヘパリン投与下で除細動を行う。48時間を越える場合には、経食道エコーが施行できる施設ではそれを行い、心房、特に左心耳内血栓が否定できればヘパリンのみで除細動可能である。経食道エコーができないか、血栓が確認された例ではワルファリンを投与し十分コントロールされてから3週間以後に除細動を行う。

3 心拍数が毎分99以下の慢性心房細動の治療

これまでの経験を踏まえて、1) 心房細動が1年以上持続、2) 左房径が5 cm以上、3) 過去に除細動歴が2回以上、4) 除細動を患者が希望しない、と言う条件をいずれも持たない例に関しては前項の48時間以上持続する発作性心房細動でワルファリンを3週間以上投与した上での除細動と同じフローとなる。いずれかの条件がある場合には、原則として除細動せずに抗凝血療法、抗血小板療法が勧められる。

2 電気的除細動の実際

緊急的除細動

基礎疾患の如何に関わらず、心拍数が100拍/分以上の発作性心房細動例であって、かつ血圧低下、急性左心不全、狭心痛の合併など血行動態の著しい悪化がある場合には、緊急電気的除細動の適応となる。但し、直前のジギタリス投与は危険な心室性不整脈を誘発することがあり、避ける必要がある。

手 順

1) ヘパリン静注（70～150 IU/kg）後、チオペンター

ル（ラボナール2～5 mg/kg）等の静注麻酔薬による軽麻酔下で行う。この際、呼吸抑制がしばしば生ずるので、直ちにアンビューバッグ、酸素吸入が施行できる態勢でのぞみ、気管内挿管の準備も整えておく必要がある。

- 2) 除細動はR波（心室）同期モードで、100 J等の低エネルギー量から実施し、無効の場合は200, 300, 400 Jと段階的に増加させる。
- 3) 除細動後、血栓塞栓症発生の予防のため一定期間の経口抗凝血療法を行うことが推奨される。

亜緊急的除細動

心拍数が100拍/分以下、あるいは血行動態が比較的保たれている発症48時間以内の発作性心房細動例、あるいは発症後48時間を越えていても経食道心エコー法により左房、特に左心耳内血栓を認めない例で、除細動によって自覚症状や血行動態の改善が期待される場合には、電気的除細動の適応がある（実施手順は緊急的除細動と同一）。施行後は、ワルファリンによる抗凝血療法（INR 2.0～3.0）を4週間継続する。

待機的除細動

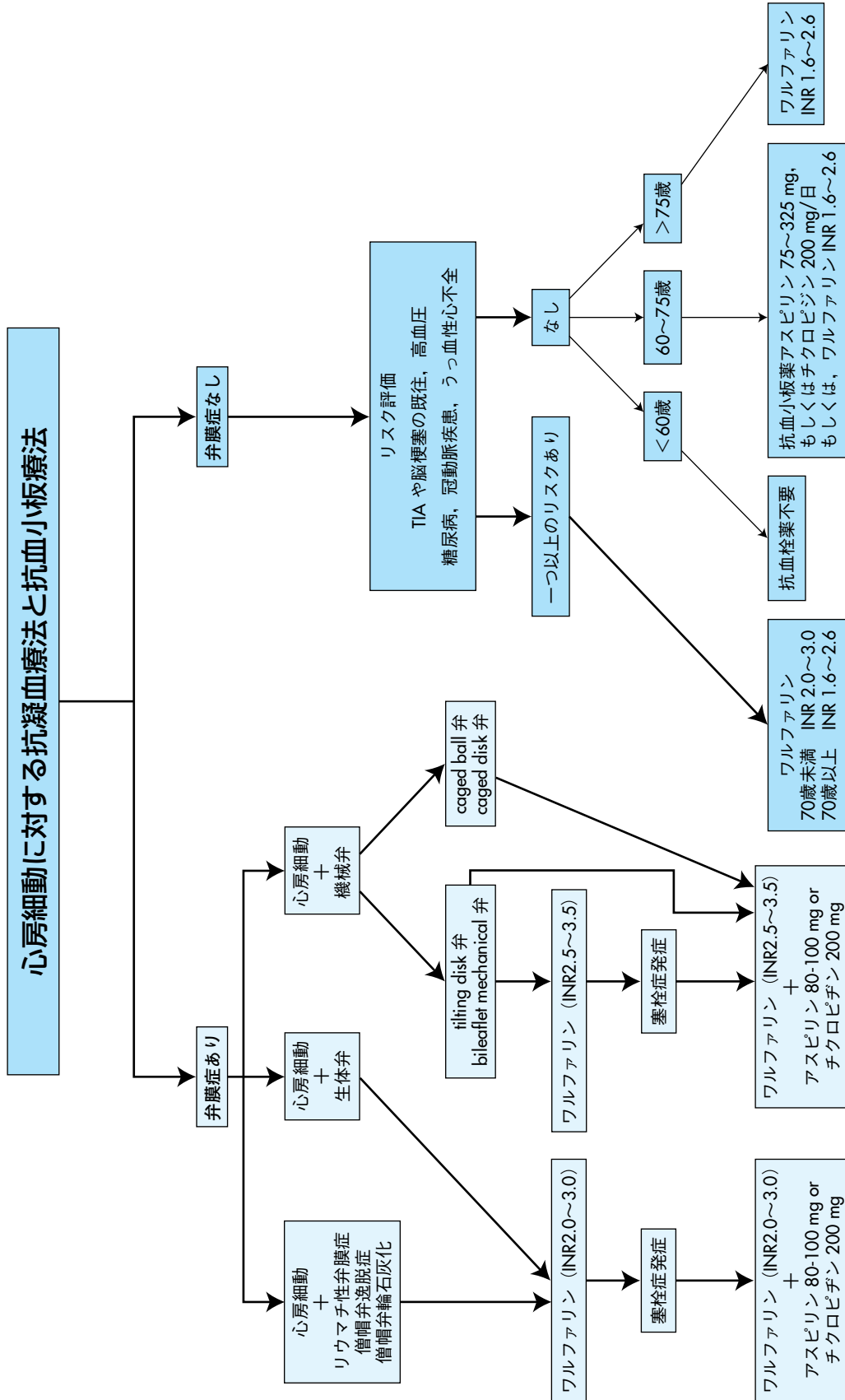
発作性心房細動例で、発症後48時間を越えているか、経食道心エコー法によって左房内血栓の有無を確認できない場合、あるいは同法で左房内血栓が確認された例では、ワルファリンによる抗凝血療法を最低3週間以上行なった上で除細動を行う。

また、心房細動発症後数ヶ月から2年以内の慢性心房細動であっても比較的若年で、心不全が治療抵抗性である場合や動悸などの自覚症の強いものでも除細動が行われる場合がある。しかし、基礎疾患（弁膜症など）によっては高率に再発をきたし、その治療的意義に関しては両論がある。なお、2年以上の持続例、完全房室ブロック例、高度な心拡大、左房拡大がある場合などでは適応がない。

3 抗凝血療法の実際

1 心房細動症例における抗凝血療法の実際 （図：心房細動に対する抗凝血療法と抗血小板療法参照）

心房細動からの塞栓症発症のリスクは基礎心疾患によって異なる。したがって、その予防を目的とした抗凝血療法の強度（intensity）や抗血小板薬の投与方法は基礎心疾患毎に考慮する。さらに非弁膜性心房細動では塞



栓症のリスクに応じた抗凝血療法もしくは抗血小板薬療法が求められる。フローチャート（図：心房細動に対する抗凝血療法と抗血小板療法）に心房細動の基礎疾患別、またリスク別の抗凝血療法と抗血小板薬療法を記す。

1) 心房細動の基礎心疾患としてリウマチ性弁膜症を有する症例や、心房細動に僧帽弁逸脱症もしくは僧帽弁輪石灰化を合併する症例、さらに生体弁による弁置換術後の心房細動症例ではプロトロンビン時間（prothrombin time, PT）の国際標準比（international normalized ratio, INR）2.0～3.0でワルファリンをコントロールすることが望ましい。そのコントロールで塞栓症を発症した場合には、アスピリンかチクロピジンを加えてコントロールする（図：心房細動に対する抗凝血療法と抗血小板療法）。

2) 機械弁による弁置換後の症例では INR 2.5～3.5 を目標としたワルファリン投与が勧められる。Caged ball 弁や caged disk 弁では必ず抗血小板薬を併用する。Tilting disk 弁や bileaflet mechanical 弁における抗血小板薬の併用は意見が分かれているが、十分なワルファリン療法にも拘わらず塞栓症を発症した症例では必ず併用する（図：心房細動に対する抗凝血療法と抗血小板療法）。

3) 非弁膜性心房細動症例では、まず塞栓症のリスクに注目し、一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往、高血圧や糖尿病の既往、および冠動脈疾患やうっ血性心不全の有無を調べる。

①いずれかのリスクに該当する場合は、抗凝血療法を考慮する。70歳未満では INR 2.0～3.0 を目標とする。70歳以上では、INR 2.2 を越えると重篤な出血性合併症がみられはじめ、2.6 を越えると急激に増加する。さらに INR 1.6 未満では大梗塞を予防できないので、INR 1.6～2.6 を目標とする低用量ワルファリン療法を行う。

②非弁膜性心房細動症例でリスクを有さない場合は、年齢階級別に分けて治療方針を決める。60歳未満では抗血栓療法は不要。60～75歳では抗血小板薬や低用量のワルファリン療法を、75歳より高齢では INR 1.6～2.6 の低用量ワルファリン療法を考慮する。なお、発作性心房細動における塞栓症発症率は持続性心房細動のそれと差がないことから、発作性心房細動でも持続性心房細動と同様の方法で抗血栓薬を考慮すべきであろう。

フローチャートは欧米からの報告に本邦からのデータを加味して作成し、チクロピジンの使用量に関しては日本での標準的な使用量で表示した。各値は日本での大規模臨床試験の結果が出るまでの参考値である。

出血性合併症のリスクが高い場合は、次善の策として抗血小板療法を考慮せざるを得ない。

2 | 抗凝血療法の合併症

抗凝血療法の最大の有害事象は出血性合併症である。塞栓症予防を目的として抗凝血療法を用いる場合は、転倒の危険性や家族の協力を考慮に入れての内服薬管理能力を評価する必要がある。容易に転倒し頭を打ちやすい症例や、内服管理能力が低下している場合、出血性副作用を考慮するとワルファリンの投与は困難であろう。また、無症候性の胃潰瘍や出血性ポリープを有している場合もまれではないので、抗凝血療法や抗血小板薬療法の導入前に便潜血を調べるべきである。消化管出血が疑われる場合は、まず、その精査と治療を行って抗凝血療法や抗血小板薬療法を考慮する。また、高血圧は脳出血のリスクとなるので血圧管理を十分行う。

抗凝血療法を行う場合は定期的なモニタリングは欠かせない。ワルファリン投与時における PT のコントロール状態（ワルファリンコントロール）が安定している症例では1ヶ月に1度、不安定な症例では2週間に一度もしくはそれより短い期間でのモニタリングが必要となる。

ワルファリンコントロールを不安定にする要因は、不規則な内服、ビタミン K を豊富に含む食物や薬物の摂取（納豆、青汁、クロレラなど）、および解熱鎮痛薬や抗生物質などの内服である。これらは知識があれば、避けることができる。したがって、ワルファリン内服前には、必ず患者へ教育を行う必要がある。

ワルファリン内服中に重篤な出血を発症した場合、INR の強度や血栓性疾患のリスクを考慮して、ワルファリンの減量や中止、ビタミン K 投与、もしくは新鮮凍結血漿の投与が行われる。しかし、INR が高値の場合、いずれの治療法によっても、INR の正常化には時間を要し、その間に不幸な転帰をとることは少なくない。ワルファリンの効果を迅速に抑制し、凝固能を正常化させる方法として、乾燥人血液凝固第Ⅳ因子複合体の使用が注目されている。これは血友病 B の治療薬で、第Ⅳ因子のみならず、その他のビタミン K 依存性血液凝固因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ）をも含むため、急速に凝固能を正常化させることが可能である。ワルファリン内服中の脳出血に対して応用されはじめている。

3 | 他の抗凝血薬の有効性のエビデンスと保険適用の表示

非弁膜性心房細動における脳梗塞の予防を目的として、ワルファリンに代わる経口抗トロンビン薬の有効性が Stroke prevention using oral thrombin inhibition in AF (SPORTIF) 研究で検討されている。また、抗血小板薬

の有効性を調べる研究（Japan AF stroke prevention trial, JAST）が、本邦で1000症例を目標にコントロール群との任意振り分け法で進められている。両研究の結果が待たれる。

経口抗トロンビン薬は、現時点で保健適応となっていない。

4 心房筋の電气的リモデリング

電气的リモデリング

動物に心房細動を誘発し持続させると、洞調律化した後に誘発された心房細動の持続時間が延長することが判明した。そして細動興奮波の間隔（ff間隔）を検討すると、24時間で急激に短縮し、その後の1-2週で緩やかにさらに短縮した。誘発された心房細動のff間隔は、心房細動の持続が長い程短縮していた。心房筋の不応期を測定すると、心房細動後6時間目で短縮しており、24時間後ではさらに短縮した。更に心房細動が長く持続すると、軽度ではあるが不応期は2週目で更に短縮した。

不応期は基本周期を短縮するにつれて短縮するのが一般的であるが、心房細動が持続すると不応期が周期依存性に短縮するという特徴が消失した。このような心房筋の電気生理学的変化を電气的リモデリングと呼ぶ。

ヒトでも高頻度ペーシングにより心房細動（平均7分持続）を誘発すると、心房筋の不応期は有意に短縮し、洞調律化後回復する。3ヵ月以上の持続が確実な慢性心房細動例でも不応期は短縮（但し洞調律化後に測定）しており、この短縮は24時間かけてほぼ正常コントロールレベルに戻るのが観察された。

心房細動が持続しても心房筋の伝導速度の変化は認められず、不応期の短縮がff間隔の短縮に直接的に寄与したものであり、それが心房細動が発生し易くなりかつ持続し易くなると考えられる。

電气的リモデリングの機序

心房細動による心房筋の不応期の短縮に関して、初期の短縮はベラパミルの前投与で特異的に消失することか

ら、細胞内Caの役割が推定される。おそらく上昇した細胞内Caは、外向き遅延整流K電流およびCa依存性の一過性外向き電流を促進し、内向きCa電流を抑制し、活動電位を短縮させることで説明できる。他の因子としては、ウサギで高頻度刺激を行うと電位依存性KチャンネルのKV1.5のmRNAは著明に増加し、KV2.1は増加、KV4.2は減少した。Kv1.2,1.4のmRNAは不変であった。前二者は外向きK電流が増加する可能性を示しており、初期以後の不応期短縮の説明になる。イヌの慢性の心房細動ではCa電流と一過性外向き電流の減少が認められている。Na電流も減少するとされる。

ヒトの慢性心房細動例の心房筋では、Kv1.5の減少が報告されている。Ca電流の減少は不応期の短縮に、K電流の減少は延長に働くが、前者の減少がより大であるために不応期が減少すると解釈されている。神経・体液因子が電气的リモデリングを修飾する可能性については十分検討されていないが、自律神経を薬理的に遮断しても早期のリモデリングは成立する。

機械的リモデリング

心房細動の洞調律化の直後にはしばしば心房の収縮がみられない。

これは心エコーあるいはドップラーで容易に確認できる。除細動後の経時的検討から、除細動直後に消失していたA波は、徐々に出現し振幅は大きくなり、24時間ではほぼ正常化と思われる。場合によってはさらに長期にわたって回復する。

心房収縮の欠如ないし低下は、心房内の血液のうっ滞をきたし、血栓形成を促進することから重要である。

治療

電气的リモデリングの知見を考慮にいれた心房細動の治療が望ましいが、まだ十分活かされていないが、初期から24時間のリモデリングがベラパミルで減弱する。

また心房細動の再発例の検討から、心房細動の非再発群ではβ遮断薬やCa拮抗薬のような細胞内のCaを低下させる様に働く薬剤の投与例が多いことも報告されている。