

話 題

心房細動における薬物および非薬物併用療法， いわゆる Hybrid Therapy について

付属病院第 1 内科 小林 義典

心房細動に対する治療は患者の年齢，罹患年数，基礎心疾患，心機能，細動の出現様式などにより異なるが，基本的には再発を予防し洞調律の維持に努めることが主たる目的である．洞調律維持のために従来から，抗不整脈薬の投与が行われ，現在でも薬物療法が第一選択である．近年，心房細動においてもその根治療法としてカテーテル・アブレーションが導入されたが，Haïssaguerre¹，Swartz²が試行した両心房に対する線状焼灼法 (ablation Maze) は残念ながらその成績が満足すべきものではなく，また肺静脈狭窄，脳梗塞などの合併症の頻度が高いことから一般的治療法として容認されていない．さらにより侵襲的な治療法とされる Maze 手術³は，僧帽弁置換術など他の目的のために開心術の適応となる症例で施行されるが，基礎心疾患のない例では通常は行われない．以上のように，現時点では心房細動における根治的非薬物治療は，その役割を十分に果たしているとは言い難い．

一方，心房細動例にその停止，あるいは予防を目的として抗不整脈薬を投与した後に，無投薬下では認められなかった心房粗動が新たに出現することがある．これまでの報告^{4,5}によると，特に Vaughan-Williams 分類の I 群抗不整脈薬により細動が粗動化する症例が 10～20% 存在し，中には細動が完全に消失するケースも認められる．このような症例に対する QOL 改善を目的として，粗動に対する下位右房解剖学的峡部の線状焼灼法と，以前の抗不整脈薬治療継続の二者を組み合わせたいわゆる“ Hybrid therapy ”が注目されている．この名称は Huang らの論文⁶のタイトルとして 1998 年に初めて用いられたが，これによると Ia，Ic 群抗不整脈薬あるいは amiodarone 投与中に粗動化が観察された心房細動 9 例で三尖弁輪 冠状静脈洞あるいは三尖弁輪 下大静脈間の線状焼灼を行い，その後の抗不整脈薬の継続投与により高い不整脈再発予防効果 (89%) が得られたという．ただしこの治療法の適応となるのは三尖弁輪部を右室側から見て時計回転方向に旋回する通常型粗動か，時計回転の逆通常型 (reversed common) 粗動に限られる．続いて，Nabar⁷は Ic 群薬により粗動に organize された細動例 16 例で同様の検討を行っているが，73% の症例で粗細動再発を抑制しえたとしている．さらに Ching⁸は amiodarone，あるいは propafenone 投与の心房細動 136 例の内 15 例 (11%) で峡部依存性心房粗動 (通常型か逆通常型) が発生したが，全例で峡部線状焼灼を施行し，その経過観察により心房細動が慢性化した 1 例を除く 14 例 (93%) で頻拍の再発を抑制しえたとしている．また，心房細動粗動化の背景因子として心房内腔の拡大が重要で

あることも併せて報告した．

抗不整脈薬による粗動化の機序として，動物実験モデル (無菌性心膜炎モデル) では薬剤が心房筋における機能的ブロッキングを増強あるいは延長させることにより，一定の回路を持たない multiple wavelets から安定したリエントリーに移行させることが示されている．しかしながら，粗動化のメカニズムを臨床的に詳細に検討した報告は認められない．そこで最近我々は粗動化をきたしやすい心房細動の心電図学および電気生理学的特徴を検討し興味ある結果がえられたので簡単に紹介する¹⁰．過去 2 年間で当科外来にて I 群抗不整脈薬を投与された発作性心房細動 50 例の内 11 例で経過観察中に心房粗動が観察された．粗動 (+) 群では (-) 群に比し，体表心電図上平均 f-f 間隔が有意に長く，また II 誘導における平均 f 波高が有意に大であることから細動の粗動化は元来 wavelet 数が少ないと思われる，いわゆる coarse な細動で出現しやすいことが判明した．また，多電極カテーテルを用いた電気生理学的検査における検討でも，I 群薬により粗動化する細動はやはり局所心房興奮間隔が有意に長く，粗動様の organize した波形を示す領域が広がったのに加えて，粗動化の critical factor として心房中隔の organization が特に重要であることが示された．すなわち，これら臨床指標を事前に評価することにより，Hybrid therapy の適応の有無を予期しえる可能性が示唆された．ちなみに当科でもこれまでに 3 例でこの治療法を適応し，約 1 年間の経過観察において頻拍の再発は認めていない．

近年，発作性心房細動の中には focal mechanism に依るものが少なからず存在し，肺静脈，上大静脈などの血管組織 (迷入心筋)，あるいは心房局所に対するアブレーションによりこれを根治しえることが報告された¹¹．さらに純 III 群薬などの登場もあり，細動の機序に関する新知見が輩出され，また治療法の option が拡大される中で，現在あるいは将来の細動治療における Hybrid therapy の位置づけは明らかではない．しかしながら，薬物あるいは非薬物療法のみでは満足した頻拍抑制効果が得られない現状では，これらを組み合わせた治療法が，これからもまだしばらくは臨床の場で重要な位置を占めると考えられる．

文 献

1. Haïssaguerre M, et al: Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-1144.
2. Swartz JF, et al: Catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans (abstract). *Circulation* 1994; 90 (Suppl 1): I-335.
3. Cox JL, et al: Modification of the maze procedure for atrial flutter and fibrillation II: Surgical technique of the Maze II procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 485-495.
4. Feld GK, et al: Possible atrial proarrhythmic effects of class Ic antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1990; 66: 378-383.
5. Murdock CJ, et al: Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol* 1990;

- 66: 755 757.
- 6 . Huang DT, et al: Hybrid pharmacologic and ablative therapy: A novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 462 469.
 - 7 . Nabar A, et al: Effects of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: Observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation. Circulation 1999; 99: 1441 1445.
 - 8 . Ching TT, et al: Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: Electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 1180 1187.
 - 9 . Page PL, et al: Transitions among atrial fibrillation, atrial flutter, and sinus rhythm during procainamide infusion and vagal stimulation in dogs with sterile pericarditis. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 15 24.
 - 10 . 大村和子, 他: I群抗不整脈薬により心房粗動に移行した心房細動例の臨床的特徴. Jpn Circ J 1997; 61 (Suppl): 547.
 - 11 . Haïssaguerre M, et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339: 659 666.
- (受付 : 1999 年 12 月 9 日)
(受理 : 1999 年 12 月 21 日)

トピックス・用語解説

PMP (遺伝子多型 : Polymorphism)

ヒトの遺伝子の塩基配列の 99% 以上は共通であるが, 所々に個人により異なる個所が存在する。これを遺伝子多型性部位 (Polymorphism) と呼び, 特に多因子遺伝性疾患においては, 遺伝子多型の違いにより発症のリスクが異なる可能性が示唆されている。例えば, アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子にはイントロン 16 に 287 bp の塩基配列の挿入 (I : insertion) / 欠失 (D : deletion) 多型が存在し, この I/D 多型と血漿 ACE 酵素活性の間に相関が認められている。1992 年 Nature 誌に ACE/DD 型のヒトでは虚血性心疾患に罹患する率が有意に高いと報告されて以来, ACE/DD 多型と循環器疾患との関係が研究されてきた。最近の白人の大規模スタディにおいては ACE/DD 多型と虚血性心疾患との直接の相関はないとも報告され, さらに細かい検討がなされているところである。

(付属病院小児科 深澤隆治)