

● 一般演題

当院における心房細動に対する Hybrid 療法の長期経過

—シベンゾリンを中心とした成績—

埼玉医科大学心臓内科 加藤 律史・松本 万夫・飛梅 威
須賀 幾・堀田 ゆりか・西村 重敬

はじめに

心房細動に対する薬物とカテーテル治療を併用した、いわゆる hybrid 療法は症例によりその有効性が示されているが、長期の経過に関する報告は少ない。今回当院で hybrid 療法を施行した症例の長期経過を検討した。

1 対象・方法

対象は1998年から2005年の間に当院にて三尖弁-下大静脈間峡部(isthmus)のカテーテルアブレーションを施行し、6ヵ月以上のフォローアップをしいた心房粗動合併の発作性あるいは持続性心房細動症例34例(男性25例,平均年齢 64 ± 9 歳)である。

全例でカテーテルアブレーション後に Halo カテーテルあるいは CARTO マッピングにて isthmus の両方向性ブロックを確認後, 抗不整脈薬を併用して, その後の心房細動再発の有無, 抑制の程度(患者の訴えに基づき抑制の程度より4段階に分類: 著効; 発作の出現をほとんど認めない, 有効; 発作回数, かつ持続時間の2/3以上の抑制, やや有効; 発作回数, かつ持続時間の1/3以上の抑制, 無効; 発作回数の減少, かつ持続時間の短縮などの改善を認めないか発作回数, 持続時間の増悪するもの), 新たなイベントなどにつき後ろ向きに検討した。心房細動の再発は平均1~2ヵ月に一度の外来で施行された心電図あるいはホルター心電図での確

表1 患者背景と初回投与薬

	CIB <i>n</i> = 18	BEP <i>n</i> = 5	PIL <i>n</i> = 4	FLE <i>n</i> = 3	DISO <i>n</i> = 2	APR <i>n</i> = 1	AMI <i>n</i> = 1	Total <i>n</i> = 34
年齢	62 ± 7	57 ± 13	69 ± 7	66 ± 3	77 ± 1	83	75	64 ± 9
性別(M/F)	13/5	4/1	3/1	2/1	1/1	1/0	1/0	25/9
心房細動 罹病期間(月)	41 ± 30	63 ± 55	25 ± 26	13 ± 10	120 ± 17	96	72	47 ± 39
EF(%)	63.2 ± 10.2	69.2 ± 11.3	65.0 ± 17.7	74.5 ± 10.6	72.0 ± 2.8	75.0	77	66 ± 11
左房径(mm)	39.8 ± 6.8	38.4 ± 2.2	39.3 ± 8.9	36.5 ± 7.8	41.5 ± 20.5	33.0	50	40 ± 7
NYHA(例数) I	14	3	2	3	1	1		24 (71%)
II	4	2	2				1	9 (26%)
III					1			1 (3%)
基礎心疾患(例数)	4	4	2		2			12 (35%)
高血圧(例数)	8	1	1		2		1	13 (39%)

初回に投与された抗不整脈薬は18例でシベンゾリンが大半を占めた。全体ではアブレーションまでの心房細動罹病期間は平均47ヵ月, 心エコー上の心機能は正常範囲, 左房径はその正常上限であった。NYHA分類は多くがIあるいはII度で, 高血圧, 基礎心疾患はそれぞれ39%, 35%の症例で認められた。CIB: cibenzolin, BEP: bepridil, PIL: pilsicainide, FLE: flecainide, DISO: disopyramide, APR: aprindine, AMI: amiodarone

表 2 初回薬と臨床効果

例数	CIB n = 18	BEP n = 5	PIL n = 4	FLE n = 3	DIS n = 2	APR n = 1	AMI n = 1	Total n = 34
著効	7 (39%)	2(40%)	3(75%)		1(50%)			13 (38%)
有効	6 (33%)	1(20%)	1(25%)	2(66%)		1(100%)		11 (32%)
やや有効	1 (6%)	1(20%)		1(34%)			1(100%)	4 (12%)
無効	4 (22%)	1(20%)			1(50%)			6 (18%)

平均35.5ヵ月のfollow upにて24例(70.6%)で著効あるいは有効と判断され、シベンゾリン単独でも72%の症例で著効あるいは有効と判断された。

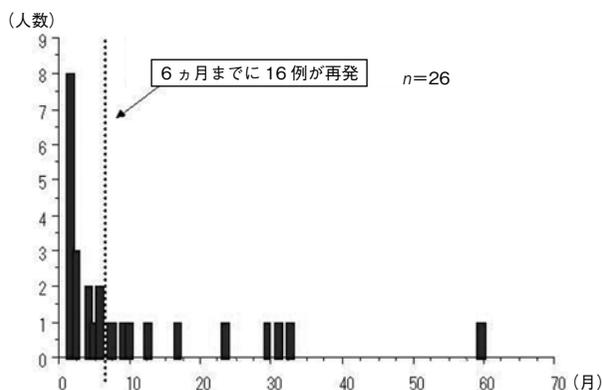


図 1 再発までの時間経過

再発例26例のうち16例が6ヵ月以内に再発が認められた。

認められたときを再発時期とした。

2 結 果

患者背景を表1に示す。初回に投与された抗不整脈薬は18例でシベンゾリン、5例でペプリジル、4例でピルジカイニド、3例でフレカイニド、2例でジソピラミドが投与され、アミオダロン、アプリンジンがそれぞれ1例ずつに投与された。アブレーションまでの心房細動罹病期間は平均 47 ± 39 ヵ月で、心エコー上の左室駆出率、左房径はそれぞれ平均 $66 \pm 11\%$ 、 $40 \pm 7\text{mm}$ であった。NYHA分類は多くがIあるいはII度であり、高血圧は39%の症例に認めた。基礎心疾患は35%の症例で認められ、その内訳は陳旧性心筋梗塞2例、弁膜症(人工弁置換後)4例(3例)、肥大型心筋症2例、左房粘液種術後1例、洞機能不全PM挿入後2例、WPW症候群アブレーション後1例である。

アブレーションは全例で成功し、両方向性ブロックが確認された。1例で大腿動静脈瘻によりアブレーション後に局所麻酔による手術を施行されたが、他には手技に伴う明らかな合併症を認めなかった。平均35.5ヵ月(6~96ヵ月)のfollow upにて8例(23.5%)で心房細動の再発はなく、再発を認めない例を含めて24例(70.6%)では自覚症状から2/3以上の発作の抑制ありと判断された。

薬剤間の比較は症例数が偏っていたため行えなかったが、シベンゾリン単独でも72%の症例で著効あるいは有効と判断された(表2)。再発までの時間経過をみたところ、図1のごとく再発例26例のうち約6割の16例が6ヵ月以内に再発が認められた。そのため6ヵ月以内に再発を認めた例を無効例、その後の再発例および再発のなかった例を含めて有効例とし、両群で患者背景を比較した。その結果、両群で明らか

表3 患者背景と半年までの効果の関係

	有効	無効	p値
年齢	64.7 ± 7.7	64.9 ± 11.5	ns
性別	13/5	12/4	ns
罹病期間	50.8 ± 40.0	42.5 ± 38.9	ns
アブレーション前Af	5(28%)	9(56%)	ns(p = 0.09)
LVEF	65.9 ± 11.6	66.8 ± 10.9	ns
LAD	39.9 ± 7.4	39.1 ± 7.5	ns
高血圧	7 (39%)	6 (37.5%)	ns
基礎心疾患	6 (33%)	7 (44%)	ns
ACEI or ARB	6 (33%)	4 (25%)	ns
スタチン	5 (28%)	3 (19%)	ns

な有意差を認めなかったが、アブレーション前の心房細動が無効群でやや多い傾向が認められた(表3)。再発が認められたり、有効性が高くないと判断された場合は、平均10ヵ月、中央値は8ヵ月で変更、あるいは追加が行われた。17例で2剤目、3例で3剤目が投与され、その内容は表4のとおりで、アミオダロンへの変更あるいは追加が多く認められた。

一方、6例(17.6%)では発作頻度に有意な減少が認められず、自覚症状から無効と判断された。また、1例では17ヵ月後に心房粗動が再発し再アブレーションを施行した。follow up終了時点での調律は、28例(82.4%)で洞調律あるいは心房ペーシングリズムが維持され、残り6例では慢性心房細動へ移行した。

follow up中の新たなイベントとしては、2例で洞機能不全による失神前状態が確認され、新たにペースメーカーの挿入(4ヵ月後、36ヵ月後)を必要とした。また、3例では脳梗塞発症(それぞれ35ヵ月後、22ヵ月後、37ヵ月後)を認めた。この3例は発作抑制の効果としては著効1例、有効2例で、ともに基本調律としては洞調律であったため、アスピリンの内服のみでワルファリンの内服は行われていなかった(全体ではワルファリンは19例(56%)で処方されていた)。無効例6例中2例ではablate & pace(6ヵ月後、12ヵ月後)を施行された。また、3例(著効1例、有効1例、無効1例)ではPV isolationを施行(それぞれ60ヵ月後、25ヵ月後、3ヵ月後)され、

表4 薬の変遷

初回	変更・追加	最終
CIB(18)→	AMI(4), PIL(2)FLE(1) → BEP(1)他	CIB(12)
BEP(5)→	APR(1), FLE(1) →	BEP(7)
PIL(4)→	AMI(3) →	PIL(3)
FLE(3)→	PIL(1) →	FLE(5)
DIS(2)→	CIB(1) →	DIS(1)
APR(1)→	CIB(1) →	APR(2)
AMI(1)→	FLE(1)他 →	AMI(7)

平均10ヵ月、中央値は8ヵ月で変更、あるいは追加が行われた。17例では2剤目、3例では3剤目が投与され、薬剤の内訳としてはアミオダロンへの変更、追加例が比較的多く認められた。

最終的に洞調律が維持された。

3 考察

hybrid療法はHuangら¹⁾により初めてその用語が使われ、報告された。本治療の詳細なメカニズムはいまだ不明であるが、心房細動に対してI群抗不整脈薬あるいはKチャンネル遮断薬を投与することにより、およそ10～40%の症例で心房粗動に移行することが諸家の報告で示され、その心房粗動回路をアブレーションすることにより、抗不整脈薬併用下で58～89%の症例で洞調律が維持するとされる²⁾。

本治療法の長期的な成功率を規定する因子には、アブレーション前の心房細動の有無、左室駆出率がよいこと、左房径が小さいこと、器

質的心疾患のないこと、アブレーション後心房細動が誘発されないこと、アミオダロンの使用などが知られている^{3~5)}。本研究では、6 ヶ月で区切った場合の再発と臨床背景の関係を比べたところ、アブレーション前の心房細動の有無のみ再発と弱い関係が認められた。

内藤らの報告⁶⁾では、シベンゾリンは I 群経口薬の中で最も高い心房細動の粗動化率を示した。最近の小松らのピルジカイニドとの比較検討⁷⁾でも高い洞調律維持が報告され、1 群薬の中では hybrid 療法に適した薬剤と考えられた。

近年心房細動に対しては PV isolation および拡大左房焼灼により高い治癒率が比較的限定された施設から報告されている一方で、他の施設からは成功率は必ずしも高くなく重篤な合併症も伴う危険性があることも報告されている⁸⁾。右心系の操作のみのカテーテルアブレーションを施行する hybrid 療法では PV isolation 手技に比べ通常手技時間も短く、塞栓症のリスクも少ないと考えられ、また本研究では多くの症例で発作の抑制が示された。心房細動自体が致命的でない疾患であることを考慮すると、選択に値する治療法の一つと考えられる。

一方、本研究で示された副作用例のなかでは、潜在的な洞機能不全と抗不整脈薬継続が関与すると考えられる洞停止は十分に注意すべき合併症と考えられ、また、近年報告された AFFIRM 研究⁹⁾の結果と同様、本研究でも洞調律が維持されていてもワルファリン投与が脳卒中予防には重要であることが示された。

結 語

シベンゾリンを中心とした抗不整脈薬により心房粗動を呈した心房細動に対する hybrid 療法は、心房細動に対する根治療法ではないものの、多くの症例で長期にわたり発作の抑制が可能で、高率に洞調律が維持された。アブレーションが比較的簡便に施行されることを考慮す

ると、効果的な一治療法と考えられた。洞調律が維持された症例においてもワルファリン継続が望ましいと考えられた。

文 献

- 1) Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9: 462-9.
- 2) 松本万夫. ハイブリッド療法による心房細動治療. *不整脈 News & Views* 2004;19:15-6.
- 3) Reithmann C, Dorwarth U, Dugas M, et al. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. *Eur Heart J* 2003;24: 1264-72.
- 4) Turco P, De Simone A, La Rocca V, et al. Long-term results of hybrid therapy in patients with atrial fibrillation who develop atrial flutter during flecainide infusion. *PACE* 2005;28:S124-7.
- 5) Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, et al. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *PACE* 2004;27:1507-12.
- 6) 内藤滋人. 心房細動のハイブリッド療法. *日獨医報* 2004;49:480-92.
- 7) Komatsu T, Sato Y, Tachibana H, et al. Randomized crossover study of the long-term effects of pilsicainide and cibenzoline in preventing recurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: influence of the duration of arrhythmia before therapy. *Circ J* 2006;70:667-72.
- 8) Cheema AA, Vasamreddy C, Dalal D, et al. Long term single procedure efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3(Issue 1S):S37(abstract).
- 9) The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1826-33.

Long-term Follow up of a Combined Therapy with Cavotricuspid Isthmus Ablation and Antiarrhythmic Drug for Suppression of Paroxysmal Atrial Fibrillation

Ritsushi Kato, Kazuo Matsumoto, Takeshi Tobiume,
Chikashi Suga, Yurika Hotta and Shigeyuki Nishimura

Department of Cardiology, Saitama Medical University

The combined therapy with cavotricuspid isthmus (CTI) ablation and antiarrhythmic drug (AAD) known as a hybrid therapy is effective treatment for the paroxysmal atrial fibrillation (PAF), however, still small number of reports are available regarding its long term efficacy.

Methods: Thirty four patients (pts; 25 men, 9 women; age, 64 ± 9 years old) with PAF and atrial flutter were studied retrospectively. All patients received AAD and underwent CTI ablation. AAD therapy was continued after the ablation. Recurrence of AF, suppressive effect for PAF episode and clinical outcomes were evaluated during follow up on continued AAD.

Results: At the time of the catheter ablation, the patients were on therapy with cibenzoline ($n = 18$), bepridil ($n = 5$), pilsicainide ($n = 4$), flecainide ($n = 3$), disopyramide ($n = 2$), amiodarone ($n = 1$) or aprindine ($n = 1$). During the follow up period of 35 ± 24 months, no recurrence was observed in 8 pts (23.5%) and more than 2/3 PAF episode was suppressed in 24 pts (70.6%, including no recurrence pts). At the final outpatient clinic, sinus rhythm or atrial pacing rhythm was maintained in 28 patients (82.4%). While, 3 pts showed the new episode of stroke and permanent pacemaker was implanted in 2 pts for the documented sinus arrest. Any of 3 pts who had a stroke did not take warfarin, because sinus rhythm was maintained.

Conclusion: Hybrid therapy could suppress the episode of PAF in most of the cases over the long term period, however, warfarin should not discontinued even the sinus rhythm was maintained for preventing stroke.