

# 心房細動に対する最近の治療動向

京都第二赤十字病院 救命救急センター

北村 誠

**要旨：**高齢化社会を迎えた先進国では、心房細動が不整脈分野ではもっとも一般的な心疾患となってきた。その治療方法がこの10数年で大きく変化してきたが、まだ生命予後に及ぼすほどの成果はあげていない。薬物治療については、抗不整脈薬で洞調律維持を図っても、生命予後の改善が乏しいことが大規模試験で明らかとなり、心拍数調節も容認されており、自覚症状の改善に重きを置かれている。一方、心房細動の重篤な合併症である心原性脳梗塞が心房細動患者に多いことが明らかになり、その予防が必要であるが、最近ワルファリンに変わる新規抗凝固薬（抗トロンビン薬や抗Xa薬）が使用されるようになってきた。新規抗凝固薬はワルファリンより頭蓋内出血が少ないことが大きなメリットとなっているが、その使い分けは今後の使用経験を待つ必要がある。また非薬物治療としてカテーテルアブレーションはその技術と使用機器が発展し、心房細動の根治療法として確立してきた。また治療成績はかなり向上してきた。しかし、まだ手技上のリスクも多々あり、アブレーションの適応を遵守しつつ、技術の発展に期待する。ここに心房細動に対する最近の治療動向をまとめてみた。

**Key words：**心房細動、新規抗凝固薬、カテーテルアブレーション

1990年頃まで各種類脈性不整脈の中で、心房細動は心機能の低下は来すが、比較的良性のものとして捉えられていた。そして治療はジギタリス剤を投与し極端な頻脈にならないように管理されていた。その後心房細動の発生や維持機序が明らかになるにつれ、抗不整脈薬が開発され治療薬として用いられたが、2000年代になり抗不整脈薬で洞調律維持を図っても生命予後の改善がないことが大規模試験で示され、その結果、薬物による治療方針に大きな変革が生じた。その後カテーテルアブレーション技術が発達し、心房細動にも治療可能となることで非薬物療法が脚光を浴びるようになってきている。また、心房細動の重篤な合併症である心原性脳梗塞予防のため、最近ワルファリンに変わる新規抗凝固薬が発売されたこともあり、この10年ほどで心房細動に対する治療方針が大きく変化した為、最近の治療動向をここにまとめてみた。

## I. 心房細動の機序

心房細動中では心房内に不規則で非常に速い、無秩序な興奮が記録されるが、その原因として局所の異常興奮（focal mechanism）<sup>1)</sup>と複数興奮波（multiple wavelets）の不規則な旋回運動（random reentry）<sup>2)</sup>が示されている。局所の異常興奮の発生場所は心房または大静脈内と肺静脈内である。発作性心房細動例に認められる頻拍性心房期外収縮の約90%は肺静脈を起源とすることがわかっている<sup>3,4)</sup>。これが発作性心房細動に対して肺静脈電氣的隔離術が有効とされる理由である<sup>5,6)</sup>。

一方、持続性心房細動では心房内に複数の興奮波が不規則な旋回運動をしていることが実験的にも臨床的にも確認されており<sup>7,8)</sup>、これに対しては薬物による心房筋不応期延長作用が有効となる理由の一つでもある。

また、孤立性心房細動ではしばしば家族内発生を認め（15~30%）<sup>9)</sup>、遺伝的要素も指摘されている。

## II. 心房細動の頻度

心房細動の有病率は加齢とともに（特に60歳を過ぎると）増加すると報告され、わが国では80歳以上で3.2%の有病率とされている<sup>10)</sup>。ただしこの心房細動はほとんど持続性心房細動例がカウントされているものと思われる。無症候性も多い発作性心房細動の頻度は不明であることを考えると、発作性心房細動を含めた心房細動全体の有病率は80歳以上で5%をはるかに超えると思われる。

心房細動の基礎疾患としては次のように報告されている。わが国では高血圧が60%、虚血性心疾患が10%、弁膜症が10~20%程度である<sup>11)</sup>。心房細動発症の危険因子としては、加齢、心疾患、慢性腎臓病、飲酒などがあげられる。またメタボリック症候群も将来の心房細動発症の危険因子であることが示された<sup>12)</sup>。

## III. 心房細動の基本的治療方針

2000年ころまで心房細動治療の目標は、洞調律を維持することに強く目が向けられていたが、大規模試験のAFFIRM<sup>13)</sup>やRACE試験<sup>14)</sup>の結果、洞調律維持（リズムコントロール）が心拍数調節（レートコントロール）に勝るものではないことが示され、治療方針に大きな影響を与えた。一般的に心房細動より洞調律維持の方が身体にとって望ましいように思われるが、洞調律維持に用いる抗不整脈薬の副作用や催不整脈作用が好ましくない結果を招くことが問題と考えられ、これ以後、抗不整脈薬の使用状況に大きな影響があった。

心房細動治療の基本方針は、まず初めに甲状腺機能異常や心筋虚血、弁膜症など明らかな原疾患が存在するときは、それに対する治療が必要である（図1）。その後、心房細動で発症頻度の高い脳梗塞を予防するために抗凝固療法の適応を評価し、脳梗塞リスクがあれば抗凝固薬を開始する。その後状況に応じて洞調律維持あるいは心拍数調節を選択することになる。心拍調整でも予後を悪化させることなく、抗不整脈薬の副作用を考慮するとむしろ安全な治療法であるとの考え方も存在する。ただし心機能の面からは洞調律である方が望ましいことには違いない。

洞調律維持の為に、抗不整脈薬を内服すること以外に非薬物療法として最近アブレーション治療の有用性が高まり、選択肢が増えた。

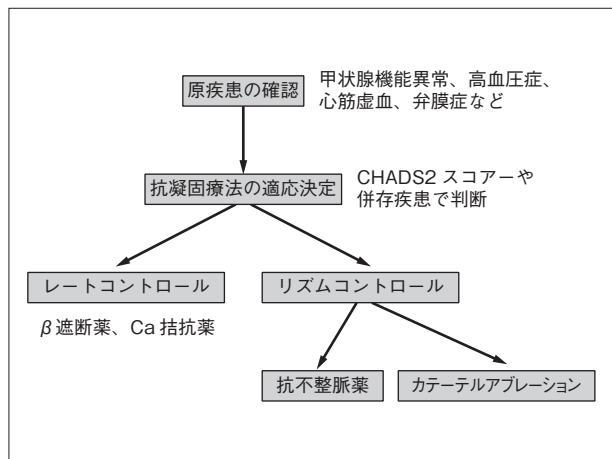


図1 心房細動治療の基本的考え方

## IV. 心房細動に対する薬物治療

### 1. 初発心房細動

心房細動が心電図上で初めて確認されたものを指す。初発心房細動が一過性で自然停止している場合、約半数の症例で数年間は発症しないとされている<sup>15)</sup>。心筋梗塞や心臓手術後の急性期だけ観察された心房細動や、甲状腺機能亢進症など心房細動の誘因・原因が是正されたものに対しては継続的な抗不整脈薬投与は不要である。

## 2. 発作性心房細動

7日以内に洞調律へ復帰するものであり、長い心房細動の経過からすると早期の病期に相当する。発症初期は薬物に対する反応性は良好である。発作性心房細動をI群薬で治療した場合、1年あたり平均5.5%は治療抵抗性を示し、持続性心房細動へ移行するといわれている<sup>16)</sup>。持続性心房細動へ移行に関連する独立因子は、年齢や左房径、心筋梗塞既往、弁膜症、心不全、糖尿病などがあげられている。

まず除細動に薬物を使用するか、電気的除細動を試みるかを考える必要がある。もちろんこの場合心腔内に明らかな血栓がないことが前提となる。

薬理的除細動：持続が48時間以内の発作性心房細動例には、まずNaチャンネル遮断薬の投与が勧められる。具体的にはピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジゾピラミド、フレカイニドである。7日を越えて持続する心房細動例にはベプリジル投与が勧められる<sup>17)</sup>。ただし事前に心機能やQT時間が正常であることを確認しておくことが重要である。即効性を求められる場合は、経静脈的に投与されることが多いが、患者に薬剤を持たせて発作時に自分で内服させるpill-in-the-pocketと呼ばれる投与方法もある。

心房細動再発予防：強い自覚症状を伴う発作性心房細動は継続的な薬物投与が必要になる。臨床上有意な器質的心疾患を認めない例にはNaチャンネル遮断薬の使用が勧められている。心機能低下例や肥大型心筋症に伴う心房細動にはアミオダロン投与が適応となる。

## 3. 持続性心房細動

心拍数調節を第一選択と考える。ただし心拍数調節が困難な場合や、心拍数調節を行っても自覚症状が続く場合は、除細動後洞調律維持という方法も選択される。この場合の除細動目的の薬物はアミオダロンやベプリジルである。心房細動の再発予防は除細動時に有効であった薬物となるが、長期間投与となるため、それぞれの副作用には注意が必要である。

心拍数調節のための薬剤は $\beta$ 遮断薬やCa拮抗薬が勧められる。 $\beta$ 遮断薬でも特に心臓選択性の高い $\beta_1$ 遮断薬を用いれば、高い心拍数減少効果が得られる。以前はこの目的にジキタリスが使用されたが、徐々に使われなくなっている。また静脈注射では短時間作用型の $\beta$ 遮断薬ランジオロールも適応がある。

## 4. 永続性心房細動

抗凝固療法が第一義的に必要であるが、心拍数調節は全ての例に必要なわけではない。多くの例では自然に心拍数は低下しており、頻脈で自覚症状の強い例にのみ心拍調節を必要とする。

## 5. アップストリーム治療について

心房細動が持続する過程では、心房筋のリモデリングの関与が高いことが知られている。リモデリングには電気生理学的リモデリングと構造的リモデリングがあり、前者では心房細動が持続すると、心房筋の活動電位持続時間と不応期が短縮し、それに伴って興奮波長も短縮するため、リエントリーの成立・持続が促進される。構造的リモデリングとは高血圧や心不全に伴い、心房の拡大や心房壁の非薄化をもたらす。リエントリーの持続がより可能となることを示している。

このような心房筋のリモデリングを予防する、あるいは遅延させることを目的とする治療をアップストリーム治療という。これにより心房細動の新規発症を予防、あるいは再発や慢性化を予防する可能性があり、大いに期待された。今までACE阻害薬とARBやスタチンが検討された<sup>18,19)</sup>。高血圧に左室肥大を合併した患者ではARBが $\beta$ 遮断薬より心房細動の発症を33%減少させたとの報告<sup>20)</sup>があるが、軽度の器質的心疾患例では心房細動の再発を抑制しようというエビデンスは乏しいのが現状である。

## V. 心房細動に対するカテーテルアブレーション治療

カテーテルの先端から高周波電流を流して、接している心筋組織を小さく焼切るアブレーション治療が発展し、近年心房細動の根治的治療として確立されてきた。以前は外科的に胸を開き、直接心房筋を切る MAZE 手術がなされていたが、現在では侵襲度の低いカテーテル治療が主となっている。

実際の治療にこの高周波カテーテルが用いられたのは 1987 年で、心室頻拍、WPW 症候群に対して治療が行われた。わが国では、1994 年保険償還されるようになり、急速に普及することとなった。1980 年代には直流通電によるカテーテルアブレーションが可能ではあったが、全身麻酔が必要であったり、重篤な合併症も少なくなかった。

### 1. 用いる機器

アブレーション治療が発展した背景には、診断や治療に用いる機器の急速な発達の要素が欠かせない。構造の複雑な心房内を把握するための画像解析の面では、三次元マッピングシステム (CARTO, En-Site) が大きな貢献をしている。今や CT 画像も合成することで精度が高まり、より確実にアブレーションできるようになった。カテーテルもイリゲーションカテーテルが登場し、利用されている。これは、先端電極を生理食塩水で冷却することにより、周囲血流に依存せず、安定した出力を発生することができ、心房細動治療に有用である。

#### 治療方法

鎮静下に大腿静脈や鎖骨下静脈ないし内頸静脈から 5~6 本のシースを挿入し、中隔穿刺後電極を右房、左房、冠静脈内に留置し、各部位の心腔内電位の記録を行い、適切な場所にアブレーションカテーテルを持っていき高周波通電する。

心房細動の機序として肺静脈起源の電気興奮が大きな要素であることが明らかになり、肺静脈と左心房を電氣的に隔離すれば心房細動を抑制できることから、肺静脈隔離法が行われた。個別的な肺静脈隔離では肺静脈狭窄を生じやすいことが問題になり、左房後壁も同時に隔離する BOX 隔離術が (図 2) 施行されている。持続的心房細動例では、このような肺静脈隔離だけでは心房細動の再発や心房頻拍がみられるため、左房天蓋部や僧房弁輪峡部などに対する線状アブレーションを追加することにより心房細動の再発が抑制される。その他、心房細動持続中に Complex fractionated atrial electrograms (CFAE) と呼ばれる異常心房電位が記録され<sup>21)</sup>、これをアブレーションすることにより心房細動が停止することがある。

心房細動例はすでに抗凝固薬が投与されている例が多いが、持続性心房細動や CHADS<sub>2</sub> スコアの高い例では、アブレーション直前もワルファリンを継続した方が良いとされている。またアブレーション後、洞調律が得られても、しばらくは抗凝固薬の継続が望ましい。

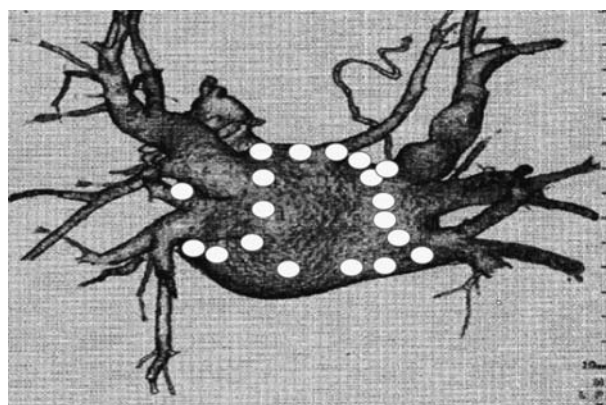


図 2 BOX 隔離術 (PA 像)

### 2. 適応 (表 1)

もっとも良い適応は強い動悸等の症状のある発作性心房細動例であるが、最近では持続性心房細動例も、手技による安全性や有効性の改善によりアブレーションされる例が増えている。日本循環器学会の適応では、Class I は心臓の形態的变化が少なく、薬物に抵抗性があり有症候性の心房細動であり、し

表 1 心房細動に対するアブレーション治療適応

Class I	1. 高度の左房拡大や高度の左室機能低下を認めず、かつ重症肺疾患のない薬物治療抵抗性の有症候性の発作性心房細動で、年間 50 例以上の心房細動アブレーションを実施している施設で行われる場合
Class II a	1. 薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房細動 2. パイロットや公共交通機関の運転手等職業上制限となる場合 3. 薬物治療が有効であるが心房細動アブレーション治療を希望する場合
Class II b	1. 高度の左房拡大や高度の左室機能低下を認める薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房細動 2. 無症状あるいは QOL の著しい低下を伴わない発作性および持続性心房細動
Class III	1. 左房内血栓が疑われる場合 2. 抗凝固法が禁忌の場合

日本循環器学会ガイドラインより

かも治療経験豊富な施設（年間 50 例以上実施）とされており、まだどの施設でも実施が推奨されているものではない。Class II a に薬剤抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房作動があげられている。他に対象者として公共交通機関の運転手等職業上制限がある例も Class II a とされている。ガイドラインには年齢による適応は言及されていないが、比較的若年者は生涯にわたって心房細動に付き合うより、根治させることが QOL を大きく改善し有用性は高い。80 歳以上の心房細動例は、それ以下と比較し洞調律維持に差はないとの報告もあるが、アブレーション自体のリスクを考慮すると、無症候性の例は適応がないといえる。

### 3. 成績

わが国のアブレーションの治療成績の報告では、発作性心房細動であれば 70% 以上の 1 年後根治率、持続性心房細動であれば 60% 程度まで向上している<sup>22)</sup>。ただし、一度では再発し二度アブレーションすることも多い。また、この成績はあくまで実績の豊富な施設での報告であり、残念ながら全国どこの病院でもこのような治療結果が得られるとは限らない。また、発作性心房細動で薬物治療とアブレーション治療を比較した前向き試験では、アブレーションの優位性が報告されている。

### 4. 合併症

左房アブレーションに伴うものだけでなく、中隔穿刺や肺静脈造影後の心タンポナーデは 1~2% 程度に発生する可能性がある。死亡例も報告されるが、タンポナーデ後すみやかにドレナージを行うことにより、十分対処できる合併症である。最近では心腔内エコーで常時観察することも行われている。

アブレーション後の血栓症も問題となる。また、きわめてまれではあるが食道穿孔があり、最も重篤な合併症である。アブレーション後、数か月経てから発症することも多いといわれている。

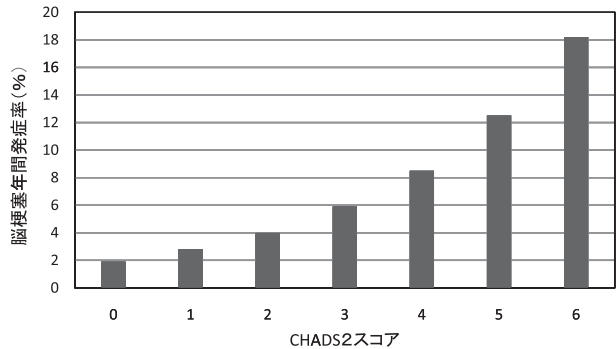
## VI. 心房細動患者に対する抗凝固療法

心房細動患者に脳梗塞の発症が多いことは多くのコホート研究で示されている。この心原性脳梗塞は脳梗塞の中でも予後が悪く、死亡に至らなくても著しい QOL の低下を招くことが知られ、発症すれば本人だけでなく家族にも大きな負担となる。この高齢化社会において重症の脳梗塞患者が増えることは社会的損失が大きいと言わざるを得ない。

心房細動患者の脳梗塞予防にはアスピリンやワルファリンが使用されたが、アスピリンの有用性が否定され<sup>23)</sup>、ワルファリンは有用ではあるが、出血を起こさないためには適正なコントロールが必要であ

表2 CHADS<sub>2</sub> スコア

危険因子		点数
C	Congestive Heart Failure 心不全	1
H	Hypertension 高血圧	1
A	Age ≥ 75 75歳以上	1
D	Diabetes mellitus 糖尿病	1
S2	Stroke/TIA 脳梗塞/TIA	2
		合計 0~6

表3 CHADS<sub>2</sub> と脳梗塞発症率

Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001 ; 285 : 2864-70 より

り、丁寧な PT-INR の測定による微妙な調節が必要とされている。そのような中、細かい調節が不要な抗トロンビン薬や抗 Xa 薬といった新規抗凝固薬が登場してきた。

### 1. 心房細動患者の脳梗塞リスク評価

心房細動患者の脳梗塞発症率は、発作性、持続性の病型による差がなく、すべての心房細動例に対して、脳梗塞予防を考慮する必要がある。そのため、心房細動例の脳梗塞発症リスクの層別化が参考になる。

日本循環器学会の非弁膜症性心房細動の血栓塞栓症リスク評価に CHADS<sub>2</sub> スコア (表2) が使用されている。CHADS<sub>2</sub> スコア別の脳梗塞発症リスクを表3に示す。ワルファリンの適応は CHADS<sub>2</sub> スコア2点以上が推奨、1点では考慮するとなっている。

CHADS<sub>2</sub> スコアにおける低リスク例で、抗凝固薬を必要としない例を判別するための詳細な層別化のために、Lip ら<sup>24)</sup>により CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアが提唱され、ヨーロッパのガイドラインに採用されている。

### 2. 我が国の心房細動に対するワルファリン療法

ワルファリンを適切に使用するには人により効果発現量に大きな差があるため、プロトロンビン時間 (PT-INR) を指標とする必要がある。我が国のガイドラインでは70歳未満の心房細動患者には PT-INR 値 2.0~3.0 とし、70歳以上の高齢者は 1.6~2.6 という比較的lowめのコントロールを推奨している。なぜなら高齢者では PT-INR が 2.6 を超えると脳出血などの重大な出血性合併症が増加するためである。

我が国における心原性脳梗塞予防のためのワルファリン療法の実態を明らかにすることを目的に実施されたのが、日本心電学会主導の前向き観察試験 J-RHYTHM Registry である<sup>25)</sup>。2009年1月より同年7月までに全国158施設より7,937例の心房細動患者が登録された。男性が5,468例、女性が2,469例で全体の平均年齢は 69.7±9.9歳であった。心房細動のタイプは永続性が48.5%、持続性が14.4%、発作性が37.1%であった。

登録された全例中87%にワルファリンが投与され (W群)、13%に投与されていなかった (非W群)。W群の平均 PT-INR は 1.9±0.50 で、年齢別にみると、70歳未満の平均値は 1.9±0.50 で、70歳以上も全く同じ 1.9±0.50 であった。すなわち我が国では、多くの心房細動例にワルファリン療法が実施されていること、そして70歳以上ではガイドラインに準拠したワルファリン療法が実施されているのに対し、70歳未満では必ずしもそうでないことが明らかとなった。この70歳未満で PT-INR 値が低めにコントロールされていることで、血栓塞栓症予防にどの程度有効で、かつ出血性合併症がどの程度

かといったことが今後の解析で期待される。

### 3. 新規凝固薬の登場

これまで経口の抗凝固薬であるワルファリンは、ビタミン K に拮抗してビタミン K 依存性凝固因子（Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ因子など）の生成を阻害することにより抗凝固作用を示す。しかしその作用・代謝様式のため、他の薬剤、食事、CYP 酵素の遺伝子多型、個体差などの影響を受けやすく、治療域が比較的狭く効果が安定しない。このため人により投与量が大きく異なり、長期的にもその適切なコントロールには大変気を遣うことが問題であった。また、当然ながら出血合併症は存在し使用をためらわれる原因でもあった。

ワルファリンは凝固因子に幅広く影響しているのに対し、凝固因子の酵素作用を選択的に阻害する抗トロンビン薬が 2011 年に、抗 Xa 薬が 2013 年に上市された。この薬剤の特徴は投与量を細かく調整する必要がないことや、効果の発現、消失がワルファリンより早く、術前中止時が容易になった。さらに脳出血の合併症が明らかに少なくなったこともあり、今後の安定使用に期待される。

新規抗凝固薬の特徴は表 4 に示す。今のところ各新規抗凝固薬の使用が始まったところであり、その使い分けは検討段階である。次にそれぞれの抗凝固薬の特徴を示す。

#### I. トロンビン阻害薬

トロンビン阻害薬はトロンビンに直接結合し、基質との相互作用を阻害する。すなわち、フィブリン形成、トロンビン誘発血小板凝集を阻害する。また血小板第 4 因子によって中和されないため、安定した抗凝固効果が期待できる製剤である。現時点で 1 剤のみ使用可能であるので、以下に述べる。

##### ダビガトランエテキシラート（プラザキサ）

プロドラッグであり、活性代謝産物であるダビガトランに変更される。生体内利用率は 6% である。血中濃度は 2~3 時間でピークとなり、80% が腎臓から排泄されるため、腎機能低下例には注意を要する。また、P 糖蛋白阻害作用のあるアミオダロン塩酸塩、ベラパミルなどとの併用も血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強させる可能性もある。

非弁膜症性心房細動患者の脳卒中発症予防について RE-LY 試験<sup>26)</sup>が実施された。CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上の非弁膜症性心房細動例が対象である。結果はワルファリンと比較して、脳卒中や全身塞栓症の発症率は高容量群で有意に低下し、低容量群では差がなかった、頭蓋内出血はどちらの群でも有意に減少させた。従って、抗凝固療法中の頭蓋内出血合併症を減らし、有益であるといえる。ただ腎排泄率が高く、腎機能の悪化には注意が必要である。

#### II. 抗 Xa 薬

直接 Xa 薬は Xa 活性部位に直接結合し、基質としてのトロンビンとの結合を阻害する。他に遊離型 Xa のみならずプロトロンビナーゼ複合体に組み込まれ、血小板に結合した Xa をも不活化するといわ

表 4 新規抗凝固薬の比較

一般名	ダビガトラン	リバロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
作用機序	直接トロンビン阻害薬	直接 Xa 阻害薬	直接 Xa 阻害薬	直接 Xa 阻害薬
プロドラッグ	プロドラッグ	なし	なし	なし
投与回数	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回
生物学的利用率	6.5%	80%	50%	50%
半減期	7~9 時間	9~13 時間	8~15 時間	9~11 時間
代謝様式	腎排泄 80%	腎 2/3 肝 1/3	糞便中 70% 腎 25%	腎排泄 35%



れている。生成されたトロンビンの活性は阻害せず、ワルファリンと比べて副作用としての出血傾向誘発のリスクが少ないことが期待できる。以下に経口直接 Xa 阻害薬について述べる。

#### リバロキサバン（イグザレルト）

半減期は 9～13 時間だが 1 日 1 回の内服薬であり、日本人向けに容量が設定され、通常 1 日 1 回 15 mg であるが、腎機能低下例では 10 mg となっている。J-ROCKET AF 試験<sup>27)</sup>では安全性ではワルファリンと同等であり、有効性を検証するための十分な検出力はないが、脳卒中または全身性塞栓症の発症はリバロキサバン群で相対リスクとして 51% の減少を示した。

#### アピキサバン（エリキュース）

半減期は 8～15 時間で 1 日 2 回の内服薬で、腎排泄は 25% 程度であり高齢者でも比較的使用しやすい薬剤である。約 18000 人の心房細動患者を対象としたワルファリンとの二重盲検ダブルダミー試験である ARISTOTLE 試験<sup>28)</sup>で、脳卒中と全身性塞栓症の発生と大出血のいずれの評価項目でもアピキサバンの優位性が示された。

#### エドキサバン（リクシアナ）

すでに下肢静脈血栓症に適応があるが、まもなく心房細動に対する抗凝固薬として市場に出る予定である。半減期は 9～11 時間で 1 日 1 回の製剤である。

発表原稿に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

## 参 考 文 献

- 1) Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997 ; **95** : 572–576.
- 2) Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In : Zips DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Grune & Stratton 1985 : 265–275.
- 3) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 659–666.
- 4) Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from pulmonary veins : electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999 ; **100** : 1879–1886.
- 5) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000 ; **102** : 2463–2465.
- 6) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein anastomosis : A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000 ; **102** : 2619–2628.
- 7) Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous multiple mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation* 1977 ; **95** : 511–521.
- 8) Konings KT, Kirshhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994 ; **89** : 1665–1680.
- 9) Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; **41** : 2185–2192.
- 10) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan : an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009 ; **137** : 102–107.
- 11) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation : a report from J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011 ; **75** : 1328–1333.
- 12) Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation : the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008 ; **117** : 1255–1260.
- 13) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AF-



- FIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 1825-1833.
- 14) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 1834-1840.
  - 15) Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation : sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001 ; **103** : 2365-2370.
  - 16) Kato T, Yamashita T, Sagara K, et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observation from 14-year follow-up study. *Circ J* 2004 ; **68** : 568-572.
  - 17) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009 ; **73** : 242-248.
  - 18) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000 ; **101** : 2612-2617.
  - 19) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; **41** : 2197-2204.
  - 20) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; **45** : 712-719.
  - 21) Nademanee K, McKnezie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation : mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; **43** : 2044-2053.
  - 22) Murakawa Y, Nogami A, Shoda M, et al. Nationwide Survey of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation : The Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF) – Report of 1-Year Follow-up – . *Circ J* 2014 ; **78** : 1091-1096.
  - 23) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation : Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 2006 ; **37** : 447-451.
  - 24) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach : the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 ; **137** : 263-272.
  - 25) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation : a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011 ; **75** : 1328-1333.
  - 26) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 ; **361** : 1139-1151.
  - 27) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study – . *Circ J* 2012 ; **76** : 2104-2111.
  - 28) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. *N Eng J Med*. 2011 ; **365** : 981-992.

## Trends in new treatments for atrial fibrillation

Department of Internal Medicine and Acute Care, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital  
Makoto Kitamura

### **Abstract**

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder in developed countries. The outcomes of patients with atrial fibrillation have changed little despite many advances in technology. This report describes the trends in the development of drug and catheter ablation therapy for atrial fibrillation over the past decade.

Rhythm control therapy for atrial fibrillation was recently shown to achieve poor improvements in the prognosis compared with rate control therapy in a multi-center study. Thromboembolic events, including stroke and systemic embolism, are serious complications of atrial fibrillation, thus resulting in significant morbidity and mortality. Therefore, anticoagulation is an integral part of therapy for atrial fibrillation. The administration of warfarin reduces the rate of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation, although it requires frequent monitoring and dose adjustment. The development of novel oral anticoagulation agents may provide more consistent and predictable effects than those obtained with warfarin.

The use of catheter ablation for atrial fibrillation has also evolved significantly over the past decade in parallel with increased understanding of the mechanisms of AF and improvements in imaging, mapping and ablation technology. Catheter ablation has recently become the standard therapy for treating patients with atrial fibrillation.

**Key words** : atrial fibrillation, novel oral anticoagulation, catheter ablation