治療薬

抗不整脈薬③

シリーズ(26)

臨床家から見た日本での不整脈治療はどうあるべきか？

山下 武志

要約：不整脈診療の基本とされる心電図が史上はじめて記録されてから約 100 年という時間が経過している。この間、心電図に記録された不整脈を治療しようとさまざまな、そしてたゆまぬ努力が先駆者達によって繰り返されてきた。いわばこの歴史はこれまでの研究者達の血と汗の努力の結晶であり、現在の我々はその恩恵を蒙っている。このことをよく噛みしめながら過去の歴史を振り返った時に、今後我々が歩むべき方向が見えて来るはずである。基礎研究、臨床研究、大規模臨床研究それぞれに行わなければならないテーマがある。不整脈患者の治療目的としての mortality と morbidity, そしてそれを確保するためのツールとして心電図・電気生理学的知識が存在している。治療目的とツールを混同することなく、謙虚に将来への一步を少しずつ歩むことがこの分野の先駆者達に捧げる我々の責務である。

はじめに

心電図が記録できるようになり、不整脈が脈の不整という身体所見だけでなく電気現象としても把握できるようになって約 100 年が経過した。最近罹患人口の大きさとともに脳梗塞との関連から注目されている不整脈の一つである「心房細動」だけに限ってみても、その歴史は古い伝統に支えられ、多くの基礎研究・臨床研究の成果にあふれていることがわかる (表 1)。

しかし、一方でこのような過去長い間の業績があるにもかかわらず、不整脈治療はいまだ確立されていると言えないばかりか、むしろ混乱状況に陥っていると言っても過言ではない。なぜ、このような状態になってしまったのだろうか？そして、この疑問に答えようとする中に、本タイトルの「臨床家から見た日本での不整脈治療はどうあるべきか？」が見えてくるような

気がする。本稿では、臨床的見地に立って、現在の到達段階から過去の治療を見直すことによって、日本における不整脈治療の今後を考えてみたい。

1. 不整脈治療の歴史概観

1) 抗不整脈薬の分類：グループ I, グループ II

1960 年代後半になって、キニジンやプロカインアミドに次ぐ新規抗不整脈薬として、リドカイン、ジフェニルヒダントインが開発された。これらの薬剤については当初、キニジンやプロカインアミドとは異なり、

表 1 心房細動をめぐる歴史

西暦	発表者	内容
1906	Einthoven W	心房細動心電図の記録
1909	Machenzie J	ジギタリスの効果
1913	Robinson GC	迷走神経刺激の効果
1914	Wenckebach WF	キニジンの効果
1920	Lewis T	興奮旋回説
1948	Scherf D	異所性刺激生成説
1950	White PD	心房細動総説
1952	Kaz LN	心房細動の臨床的総説
1957	Keyden HJ	procainamide の効果
1963	Stock JP	propranolol の効果
1971	Schamroth I	verapamil の効果
1974	Mirowski M	カテーテルによる低エネルギー除細動
1974	Hartel G	disopyramide の効果
1982	Kannel WB	心房細動の疫学調査
1982	Allessie MA	多数興奮旋回説, leading theory
1984	Wellens HJJ	amiodarone の効果
1986	Borgeat A	flecainide の効果
1989	Antman EM	propafenone の効果
1989	Peterson P	AFASAK study
1990	Mcbride R	SPAF study
1991	Cox JL	Maze 手術
1994	Konigs KTS	ヒトにおける高解像度マッピング
1994	Schwartz JF	カテーテルアブレーション初めての試み
1995	Allessie MA	心房細動による電氣的リモデリング
1998	Haissaguerre M	肺静脈アブレーション
2000	Haissaguerre M	肺静脈隔離アブレーション
2003	Wyse DG	AFFIRM study

キーワード：Mortality, 大規模臨床試験, 抗不整脈薬

(財)心臓血管研究所 (〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)

e-mail: yamt-tky@umin.ac.jp 原稿受領日：2008 年 2 月 29 日, 依頼原稿

Title: Ideal future antiarrhythmic therapy: a view from Japanese physicians.

Author: Takeshi Yamashita

活動電位最大立ち上がり速度 ($V_{\max}$) を変化させないか、ときにはむしろ増大させるという報告があり、その作用機序が異なるとされていた。そしてキニジン、プロカインアミドはリエントリーの前提となる一方向性ブロックを両方向性ブロックに変えて伝導抑制を増強するのに対し、リドカインとジフェニルヒダントインは伝導を改善して一方向性ブロックを消滅させることによりリエントリーを抑制すると考えられるようになり、前者をグループ I 抗不整脈薬、後者をグループ II 抗不整脈薬として分類するようになった。しかし、後にこの考え方は改められ、その後より容易に理解できる Vaughan Williams 分類にとって変わられ、さらに抗不整脈薬の多様化とともに Sicilian Gambit 分類という現在の分類法に至っている。

2) 検査法の進歩

体表面 12 誘導心電図のみで診療した時代は長く続いたが、1980 年代より長時間の心電図が記録できるようになり、このホルター心電図検査法は急速に普及した。この検査技術の進歩により、診察室外での不整脈の発生状況がつぶさに検討できるようになると同時に、不整脈治療評価のゴールドスタンダードとしての位置を占めるようになった。この時代から、多くの臨床試験や治療で、このホルター心電図検査は必須項目となっている。現在ではさらに診療機器が進歩し、電話伝送心電図、あるいは体内に埋め込んで利用するループ機能付き心電図や植え込み型ペースメーカーに付随する機能としての電位記録などに発展している。

3) CAST 試験(1)

1980 年代には、心筋梗塞後の心室性不整脈が心臓死の独立した予測因子であること、1 時間あたり 10 個以上の心室期外収縮があると死亡率が 4 倍になることがすでに知られており、期外収縮を抑制すれば心筋梗塞の予後を改善できるのではないかという期待から抗不整脈薬による積極的治療が行われるようになっていた。この治療方法の裏付けをとるために、急性心筋梗塞患者を対象として生存率を検討したのが、米国とカナダで行われた CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) である。この研究では、I 群抗不整脈薬が期外収縮を抑制していたにもかかわらず、抗不整脈薬投与群での死亡率が高く、CAST 開始後 2 年足らずの 1989 年 4 月安全性監視委員会の勧告により早期中止された (図 1)。

このような予想外の結果が導き出された理由についてさまざまな議論が行われ、抗不整脈薬による不整脈の悪化や新たな不整脈の発生 (催不整脈作用) や陰性変力作用という、抗不整脈薬のダークサイドがはじめ

て認識されるようになった。かつ、この CAST 試験は、診療・治療を行う上で必ずしも患者の生命予後は医師が考えた通りにならないことがあるという事実認識を広く普及させ、現在の evidence-based medicine という考え方の礎ともなっている。

4) Sicilian Gambit の理論的アプローチ

CAST 試験を契機として数多くの無作為化比較試験がなされるようになったものの、その当時用いられていた抗不整脈薬のほとんどすべてにおいて薬物の投与が有益であるという確証を得ることはできなかった。

このような予期せぬ結果は、不整脈に対する経験的アプローチが間違っているのではないかという反省を生み、さらに理論的にアプローチしようとする Sicilian Gambit 会議が当時の不整脈専門家を参集させて 1990 年代後半から始まった。この会議の中で種々の抗不整脈薬のイオンチャネルや受容体に対する効果が論じられ、テーブル化されたものが現在 Sicilian Gambit 分類である。治療のあり方は、不整脈の機序を明らかにした上で、その受功因子を探り出し、その上でその因子の是正に適した薬物を Sicilian Gambit 分類から選択するという理想を追求した。しかし、この会議は 2001 年の報告以降中断され、現在再開される予定はない。また、この Sicilian Gambit の提唱する治療法を実践できる不整脈は数少なく、さらにこの提唱された治療法を行った時に、実際に患者のアウトカムがどうなるかについては論議がつくされなかった。

5) AFFIRM 試験(2)

Sicilian Gambit の流れとは全く別に、CAST 試験の流れを受けた大規模臨床試験が心房細動を対象疾患として計画された。神経内科領域で行われたコホート研究や大規模臨床研究により、心房細動患者では重症脳梗塞の発生が多く、それが患者の生命予後を悪化させていることがすでに判明していたからである。この医療課題に対して、抗不整脈薬によって心房細動を是正

図 1 CAST 試験の結果

一次エンドポイント：不整脈による死亡または心停止

し、生命予後を向上させようとする治療が当然のように行われていたが、この AFFIRM 試験はこのような治療の裏付けを行おうと、約 4000 名という空前の患者数を登録し、平均 3.5 年の経過観察をおこなった。半数の約 2000 名では抗不整脈薬によって洞調律維持を行おうとする治療方針が割り付けられ、残りの約 2000 名では全く逆に心房細動をそのまま受容する治療方針が割り付けられた。結果は、CAST 試験と同様に、抗不整脈薬を用いた群で若干死亡率が高い傾向にあり、脳梗塞の発症も多い傾向にあった (図 2)。つまり、それまで理論的に正しいと考えられてきた治療は、ここでもその効果を実証することが出来なかった。

6) J-RHYTHM 試験 (3)

AFFIRM 試験の結果発表後、日本では欧米の臨床試験の結果は必ずしも日本の医療に適応できないのではないかという反論があった。あるいは、AFFIRM 試験のプロトコルを改良することによって、抗不整脈薬治療の良い面が探り出せるのではないかという意見があり、日本独自のエビデンス作りをしようとする機運が高まった。このようにして 2003 年始まったものが、日本心電学会主催医師主導大規模臨床試験である J-RHYTHM 試験である。本試験では、洞調律・心房細動に関わらず抗凝固療法を用いた脳梗塞予防を継続すること、また一次エンドポイントに quality of life を組み込んだことが AFFIRM 試験と異なっている。最終的に発作性心房細動患者が約 880 名、持続性心房細動患者が約 180 名登録され、平均 1.5 年の経過観察がなされた。持続性心房細動に関しては患者数が不足し十分な解析に至らなかったが、発作性心房細動に関しては、死亡率・脳梗塞・心不全・大出血というハードエンドポイントで、洞調律維持群・心房細動受容群に有意差は認められず、AFFIRM 試験の結果を追認した (図 3)。一方で、日本人心房細動患者の背景因子は欧

米のそれと全く異なることが同時に明らかになっている。本試験で洞調律維持が優れていた点は、患者の満足度向上という観点に限られていた。

7) 非薬物療法：カテーテルアブレーションの進歩

不整脈の原因となっている部位をカテーテルによって焼灼するというカテーテルアブレーションが、1990 年以降爆発的に普及した。当時、抗不整脈薬によって治療されていた上室頻拍、心房粗動はこのカテーテルアブレーションによって根治することが出来るようになった。そして、2000 年よりこのカテーテルアブレーションが心房細動に応用されるようになった。当初、成功率が低く、同時に重篤な副作用が多いことが知られていたが、肺静脈 4 本を電氣的に隔離するという目的が変わって以来成功率は上昇し、同時に副作用発生率が減少した。当初、特殊な施設でのみ行われていた治療法であったが、多くの施設がこの心房細動に対するカテーテルアブレーション法の習得を目指すようになっていく。

2. 不整脈の治療目的と心電図

歴史を冷静に振り返って眺めてみると、そこにはなにかしかのものが見えてくるだろう。不整脈診療の歴史には、患者の mortality・morbidity を考えるという側面、電気現象・心電図・理論を考えるという側面の両者が、ほぼ融合することなく並立して存在し続けていることがその特徴であると考えられる。同時にこの視点は、前者が長期的視点、後者が短期的視点というような別の形に置き換えることもできるかもしれない。

不整脈の薬物治療に限れば、前者は、3) CAST 試験、5) AFFIRM 試験、6) J-RHYTHM 試験という流れであり、後者は、1) 抗不整脈薬の分類、2) 検査法の進歩、4) Sicilian Gambit という異なる流れとなっており、両者は交叉・交流していない。

図 2 AFFIRM 試験の結果
一次エンドポイント：全死亡 (文献 2 より改変)

図 3 J-RHYTHM 試験の結果

そして、今現在到達している地点から見ると、前者の大規模臨床試験の流れは一時的に時代の反論を見るものの、最終的には揺るがない事実として医師に認識されているのに対し、後者の流れは一時的な時代の注目を集めるものの最終的には消滅していく傾向に見える。大きく見れば不整脈も内科学の一つに過ぎない。だからこそ前者のような内科学に根ざした不整脈診療のあり方は長続きするのであろう。一方で、不整脈は心臓の電気生理現象の異常を扱う専門領域の疾患でもある。これが専門家の理論的思考を促しているが、「電氣的現象」という専門性が逆に参入障壁を生むことによって不整脈治療に対する過大評価を生んでしまうのかもしれない。

基本的に、不整脈治療の目的は患者の mortality・morbidity を改善することにあることは誰も疑いようがない。そして、心電図に表れる電気現象を理解することが重要であることにも誰も異論を挟まないであろう。両者はともに正しいのである。しかし、残念なことに時として、両者が乖離したり、反論し合ったりする場面が出現し、それが現在の不整脈治療の限界になっている。前者は電気現象の理解の重要性を謙虚に受け止めるべきである一方、後者は心電現象の理解や理論と、治療法や患者予後は全く別物であることを謙虚に受け止めなければならないだろう。この両者の考え方の統合が、将来の不整脈診療の進歩のために欠かせないと感じている。その土俵は、目的としての生命予後、ツールとしての心電図や理論という割り切った考え方である。

3. 不整脈が形成される原因へのアプローチ

このように両者の立場は一見異なるものの、その落とし穴は非常に酷似している。前者は不整脈を治療する場合、治療しない場合の患者アウトカムを明確にする。しかし、その不整脈がなぜ生じたのかについては、全く答えてくれない。後者は、不整脈の出現中にどのような電気現象が心臓に生じているかを教えてくれる。しかも、どのようなイオンチャネルを人為的に操作すれば、その不整脈が停止するかまで明らかにしてくれる。しかし、前者と同様に、なぜその不整脈が心臓に生じたのかについては全く教えてくれない。

つまり、現在の不整脈に関する臨床研究・基礎研究ともに、現にある状態の理解に留まるという限界点は同じであるように見える。不整脈生成のメカニズム自身に対しては、両者ともに全くアプローチできていないことが共通しているのである。原因があるからこそ結果が生じるという考え方に立ち戻れば、結果（患者

アウトカム、心電図正常化）にだけ注目しているだけでは多くの治療は表現型の修正のみに留まってしまうだろう。本来あるべき治療は、原因への介入であり、その結果として自然に表現型が修正されてしまうという目標を持つべきである。その意味で、Sicilian Gambit 会議が最後に報告した論文の中で提唱した upstream 治療という概念は目指す方向として正しいだろう(4)(図4)。しかし、これまでの歴史に見るようにこの Sicilian Gambit 会議は理論的であるものの、実証性や現実性に乏しいという限界がある。Sicilian Gambit 会議が提唱した upstream 治療には効果があるという前提で物事を考えてしまうのではなく、不整脈基質とは何か、その形成はどのような時間経過でなされるのか、その過程で神経体液性因子はどのような役割を演じているかについて、地道な基礎・臨床研究が今後必要である。

このように考えた時に、今後の抗不整脈薬は二つの方向に模索を継続するものと考えられる。一つはこれまでの潮流を反省し、その反省から抗不整脈薬をブラッシュアップさせるという方向性である。これまでの歴史はイオンチャネル制御の良い面ばかりを強調し、臨床試験を行った時はじめてその悪い面が明らかになるという有様であった。今後は、理論的に良い面ばかりでなく、あらかじめ悪い面をも同時に想像し明らかにしながら、開発を進めなければならないだろう。そしてその時、クローズアップされるのは、部位特異性という概念であると思われる。カテーテルアブレーションのもつ最も良い側面はこの部位特異性である。焼灼する心筋はごく一部であり、その他の部位には影響を及ぼさない。これがこの治療のもつ低い副作用の原因でもある。したがって、同じように病変部位のみに選択的に作用する薬剤があれば、あらかじめ良い面と

図4 不整脈の基質：Sicilian Gambit より
(Circulation 2001;104:2865 より改変)

悪い面を想像しやすく、その結果早期に臨床試験に提供できる可能性が高くなる。これは、例えば心房特異的イオンチャネル遮断薬の目指すところでもある。もう一つの方向性は、心房細動基質自身を変化させる治療法であろう。イオンチャネルの制御は電気現象という表現型を修飾することができても、不整脈基質自体、つまり原因に介入することはできない。基質自体への介入はまだ遠い先の治療と思われるが、本質的にはめざすべき筋の良い治療と考えられる。

4. 日本の臨床試験が抱える問題と解決

新たな薬物が開発された時、それをどのように臨床応用するのは、次の大きな課題の一つである。そして、これは不整脈専門医がなすべき責務とも考えられる。非常に良質の薬物であっても、日本での開発治験がなされなければ、海外と同じように用いることはできない。他の領域で問題になっている、海外と日本の薬物認可の時間的差異、ドラッグラグの存在は、製薬企業や専門医師の責任でもある。

日本の不整脈領域で大規模無作為化比較試験がなされたのは J-RHYTHM 試験が初めてである。さらに、GCP に沿った形で二重盲検無作為化比較試験として実施された治験はベプリジルを用いた J-BAF 試験が初めてである。その意味で、日本の不整脈診療における科学的な臨床試験はまだ始まったばかりであるといえる。ここで、J-RHYTHM 試験の事務局を運営し、J-BAF 試験の治験調整委員を務めた関係から、現在の不整脈臨床試験の問題や限界を指摘しておきたい。これらの問題解決は有望な薬物を可及的速やかに患者に適用する上で今後必要になるだろう。

J-RHYTHM 試験では、当初計 314 施設からの試験参加が得られた。最終的には 1065 例の患者登録を得て試験は終了したが、この試験終了時の患者登録数内訳をみると、現在の本邦の臨床試験の現場がよく反映されている。試験参加を希望した 314 施設のうち、試験実施期間を通じて 128 施設では患者登録がまったくされず、さらに残る施設のうち 53 施設は 1 例のみの登録に留まっていた。つまり、患者登録は試験参加施設のうち約半数の施設のみからなされたことになる。逆に、患者登録数からの視点に移れば、登録患者の半数はわずかに上位 10 施設における登録からまかなわれていた。そして、患者の 75% は上位 50 施設からの登録によるものであった。このようなことを結果論的に眺めれば、J-RHYTHM 試験はそもそもはじめから臨床試験に積極的な 50 施設に限定して開始したほうがより効率的であったと言えるかもしれない。同じこと

表 2 本邦における臨床試験運営上の問題点

-
- ・臨床試験のスピード
 - 参加施設の問題
 - ・倫理委員会の問題
 - ・施設内の体制整備
 - 参加医師の問題
 - ・登録する意志はあるのか？参加したいだけなのか？
 - 患者の問題
 - ・臨床試験データのクオリティ
 - モニタリング不在、CRC 不在
 - ・臨床試験のコスト
-

は J-BAF 試験にも見られ、この場合は施設限定を行ったばかりに、患者登録数は常に予想以下に留まり、試験終了までに多大の努力を要した。

これは日本における臨床試験の象徴的な一側面を表したに過ぎず、その裏には表 2 に示されるような様々の限界がある。このような限界は、今後の不整脈治療において研究者ばかりでなく、本邦の不整脈専門医が果たすべき役割が大きいことを意味している。そして、本邦の不整脈専門医が臨床試験や治験に十分な理解と経験を得た時、はじめて worldwide の臨床試験や治験に参加する機会が与えられるだろう。worldwide では常に競争的な患者登録が求められるからである。そして、その時はじめて日本という国、人種が不整脈治療において特殊な意味をもっているのかどうか判明するものだと思う。日本の特殊性は日本だけの臨床試験ではわからない。worldwide に同じ土俵で臨床試験を行うことによって初めて判明するものだからである。

おわりに

これまで不整脈治療が歩んできた歴史を振り返り、その限界点の打破という観点から、今後日本が歩んでいくべき不整脈治療の展望を概観した。不整脈治療の歴史は長い。しかし、それでもまだ我々はその中間地点にいるにすぎない。遠い目標地点はまだ今の我々には見えないが、すぐ先のとりあえずの目標地点は見えているように感じる。我々にはただ淡々とその目標に向かってたえず歩む努力が必要であり、その際謙虚さを尊び、慢心や過信を排除していきたい。そして、とりあえずの目標地点に着いたら、再び来た道を振り返って反省し、そして当座の新たな目標地点を探すのである。

文 献

- 1) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med. 1989 Aug 10;321(6):406-412.
- 2) Wyse DG, et al. N Engl J Med. 2002;347:1825-1833.
- 3) Yamashita T, et al. Circ J. 2003;67:738-741.
- 4) Members of the Sicilian Gambit. Circulation. 2001;104:2865-2873.