抗不整脈薬長期療法に関する大規模前向き研究 ——JALT 開始にあたって

杉本恒明*¹ 春見建一*³ 早川弘一*² 飯沼宏之*⁴

日本心臓財団助成『不整脈の薬剤長期治療計画に関する研究』研究会

(心電図 15 : No. 4, 277~280, 1995)

JALT は不整脈の薬剤長期治療計画に関する研究 (Japanese Antiarrhythmics Long-term Trial) の略称である。

本研究は、不整脈治療の実態を把握し、治療効果を評価し、これに基づいて不整脈の長期治療計画を提言することを目的として企画された日本心臓財団助成に基づく多施設共同試験である。1992 年 4 月に開始された予備的調査としての JALT-1 を終えて、その集計結果にもとづき、このほど、1994 年 6 月に JALT-2 が発足したところである。JALT-1 は不整脈治療の実態を知ることを意図したものであり、JALT-2 は特定の不整脈に対して 2 年間の追跡を行ない、治療の必要性和薬効の評価を試みようとするものである。

Key Words ●抗不整脈薬
●不整脈治療
●大規模共同試験
●長期予後調査

- * 1 関東中央病院
(〒158 東京都世田谷区上用賀 6-25-1)
- * 2 国立療養所中野病院
- * 3 日本医科大学第 1 内科
- * 4 心臓血管研究所

I. JALT-1 の成績

すべての種類の頻脈性不整脈を対象として調査を行なった。本研究会に登録された不整脈専門医 120 名の協力を得て、所定の期間に受診した患者すべてを研究班の患者登録部に登録し、6 カ月間追跡、この期間における治療内容、治療方針の変更の有無を主として調査した。治療薬の選択には制限を設けなかった。登録された患者は 1,133 例であり、欠測例を除いた 1,110 例が解析された。

1. 無投薬の状況

治療薬使用の有無を不整脈別にみると、無投薬例は全体で 33% であり、心室期外収縮で 42%、心房期外収縮では 39%、心室頻拍で 13%、上室頻拍で 21%、発作性心房細動で 16% であった。心機能との関係では、無投薬例は NYHA 分類 I 度で 37%、II・III 度で 20% 前後と少なくなり、IV 度では 38% に増加していた。

2. 使用薬物の頻度 (図 1, 2)

使用された薬物の頻度をみると、上室頻拍ではカルシウム拮抗薬が突出しており、ついで、ジソピラミド、 β 遮断薬、ジギタリス、フ

*Prospective multicenter trial on long term antiarrhythmic drug treatment——JALT——
Tsuneaki Sugimoto, Kenichi Harumi, Hirokazu Hayakawa, Hiroyuki Iinuma*

図1 JALT-1 固定時投薬薬剤 (上室性不整脈)

図2 JALT-1 固定時投与薬剤 (心室性不整脈)

レカイニド、ピルジカイニドの順であった。心房細動では、ジソピラミドとジギタリスとが特に多く、これに β 遮断薬、フレカイニド、シベンゾリン、さらにカルシウム拮抗薬、プロパフェノン、アプリンジンそしてピルジ

カイニドと続いていた。心室期外収縮でもっとも使用頻度の高いのはメキシレチンであった。ついで、ジソピラミド、その他の薬、クラスIc群薬が続いた。 β 遮断薬の使用例も多かった。心室頻拍になると、クラスIa, b群

薬は頻度が少なくなり、フレカイニドが増加していた。

3. 薬物の併用

併用療法は不整脈の種類別に10ないし50%に行なわれていたが、併用が多かったのは発作性心房細動と心室頻拍であった。併用の内容はIa+Ibのほかにはカルシウム拮抗薬、 β 遮断薬、ジギタリスなどが多く用いられていた。

4. いったん固定後の薬物の変更

いったん使用が固定されながら、6カ月の間に使用薬物の変更が全体の22%の例で行なわれていた。不整脈の種類別では、心室頻拍でもっとも多く、32%に及び、心房細動が25%とこれについていた。薬物別にみると、クラスIb群で変更の頻度が高く、クラスIc群で低いことが目についた。変更率を心室期外収縮についてみると、クラスIa群とIb群とではそれぞれ39、35%であったが、クラスIc群では25%となっていた。

5. 考 察

以上の成績は、不整脈治療薬の対象疾患として心室頻拍と発作性心房細動の比重が大きいことを示すと思われた。また、治療の必要性は基礎に器質的心疾患例をもつ不整脈においてあるとみられながら、心不全の重症度が増すと薬物使用に慎重となる傾向があることが示唆されていた。

治療薬としては、一般にクラスIaまたはbに属する古い世代の薬がまず、用いられるが、治療の必要性に応じては新しいクラスIc薬が選択されており、また、治療方針が決まった後も、クラスIaまたはb群からクラスIc群薬へ変更される例のあることが注目された。

II. JALT-1の成績にもとづく今後の計画

以上、JALT-1において、長期管理を行なうに際しての薬物治療の適応の決定、薬剤の選択の現状を知った。すなわち、薬物治療を要するものとして、心室頻拍、発作性心房細動があること、薬剤としてはメキシレチンと

ジソピラミドの使用頻度が高いこと、しかしながら、長期使用の間にはクラスIc群薬が使用されるに至る場合があることなどが知られた。

次の段階の計画として委員会とワーキンググループで検討されたのは、(1)対象不整脈を限定する、(2)基礎心疾患を特定する、(3)治療薬を特定のものとする、の3つの場合であったが、結局、今回のJALT-2においては、対象不整脈を限定することとし、基礎心疾患と治療薬は限定せず、担当医のそれぞれの方針に基づく治療の成績を長期にわたって追跡することにより評価することとなった。そして、対象不整脈としては、心室頻拍と発作性心房細動が取り上げられることになった。

III. JALT-2の計画

JALT-2は心室頻拍と発作性心房細動について、長期治療の場合の治療内容の変化と事故発生状況を一定期間追跡し、治療の意義を明らかにすることを目的とする。

対象不整脈は(1)非持続性心室頻拍(3連発以上、30秒未満)、(2)持続性心室頻拍(30秒以上持続)、(3)発作性心房細動とする。基礎疾患の有無は問わない。これらの不整脈症例の中、平成6年6月1日から11月30日までの6カ月間に長期治療方針が固定し、経過観察を開始した症例を登録する。治療薬の有無、種類、投与量は限定しない。追跡期間は治療方針固定後2年間とする。

具体的には、当該期間中に該当する症例があったときには所定のFAX用紙に記入して患者登録部に送付、患者登録部から折り返し調査票ならびに経過記録表の送付を受けるという形をとることになっている。

IV. 今後の課題

CAST研究は治療目標を生命の予後においた場合の不整脈の薬物療法の意義に関して解決すべき課題があることを提示した。こうした形の研究は我が国においても必要とされ、

また、その要望があるところである。JALT 研究は CAST 研究の本邦版を意図して開始されたものである。本調査研究は段階的に進められることとして、現在、予備的調査としての JALT-1 を終了し、次の段階としての JALT-2 が発足したところである。

一般に、このような試験においては、目的を明確にすること、目的を達成する形の試験計画をたてること、個々の項目を明確にすることが重要である。目的としては、a. 不整脈治療の要否の決定、b. 治療法（薬）の選択、c. 治療効果の評価の 3 点がある。また試験計画のタイプとしては、(1)二重盲検比較試験、(2)パラレル・ランダム化（複数アーム）による比較試験、(3)マッチングによる比較試験、(4)治療方針確定後継続群と無治療または確定した治療群との比較などの場合がある。そして、最後の個々の項目に関しては、計画の内容として、対象症例の限定、症例数、追跡期間、治療薬の選択、観察する指標が明らかになっていなければならない。調査の中間解析と無反応症例の扱いについての取りきめも必要である。治療効果の指標は一般的にいうところになるであろう。本 JALT-2 は治療方針確定後継続群をその他の群と比較することにより、不整脈治療の要否に関する資料を得、治療効果の評価法を検討しながら、治療法の選択の傾向を知って、今後 JALT-3 さらには 4 としてより高次の比較試験を準備するための態勢作りを行なうものである。

調査研究はヒューマンな意図にもとづいた科学的なものでなければならない。科学的とは機械的な画一性と響くが、そのゆえにこそ患者への奉仕を追求する研究者の納得が得ら

れるはずのものである。調査研究の成功のためには研究者の組織作りがもっとも重要であるといえる。本研究の意図するところに賛同する熱意ある方々の参加をお願いしたい。

JALT-2

患者登録部：飯沼宏之（心臓血管研究所）

〒106 東京都港区六本木 7-3-10

Tel 03-3408-2151

Fax 03-3796-1245 登録専用

JALT-2

実行委員会：加藤貴雄（日本医大第一内科）

〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5

Tel 03-3822-2131 内線 743

Fax 03-5685-0987

〔文 献〕

- 1) Harumi K, Iinuma H, Hayakawa H, Sugimoto T, and the Study Group of JALT-1 : A survey of antiarrhythmic drug treatment after CAST in Japan.—Japanese antiarrhythmic drug long term trial-1 (JALT-1) Cardiac Pacing and Electrophysiology Today. A New Era of Therapeutic Arrhythmology. Organizing Committee of the Vth Asian-Pacific Symposium on Cardiac Pacing and Electro-physiology, 1993, 470
- 2) 飯沼宏之, 他, JALT-1 研究グループ：日本における不整脈薬物療法の現況——JALT-1 調査報告 その 1. 日本医事新報 3654 : 47, 1994. 5. 7
- 3) 杉本恒明：JALT と CAST. 不整脈 News & Views No 7 : 22, 1994 Autumn
- 4) 飯沼宏之：JALT-1 報告を考察する. 不整脈 News & Views No 7 : 24, 1994 Autumn