基調講演

エビデンスに基づいた心房細動リズムマネジメントの展望

Keynote lecture : Development of evidence-based atrial fibrillation rhythm management

小川 聡*

《Abstract》

心房細動(AF)を対象に海外で実施されたこれまでの臨床試験では、レート治療に対するリズム治療の優位性が示されていない。そうしたなか、日本独自のガイドラインに従って実施されたJ-RHYTHM試験では、発作性AFにおけるリズム治療群でレート治療群に比べ有意に優れたイベント回避生存率が得られた。また、死亡および心・血管系イベントは、発作性AF、持続性AFともにリズム治療群とレート治療群で差はみられなかったが、「被験者の基本的治療法に対する忍容性」の改善効果はリズム治療群で有意に優れていた。本試験の結果から、発作性AFにはQOL重視の観点からリズム治療が推奨されることが明らかとなった。

I. はじめに

このほど、日本心電学会が主催した無作為化多施設共同群間比較試験J-RHYTHMの結果がまとまった。その結果の一部は、第71回日本循環器学会総会・学術集会(2007年3月、神戸)で報告したが、本稿においては本試験の結果を踏まえ、心房細動(AF)のリズムマネジメントの意義と展望を明らかにしていきたい。

II. AFの治療戦略を構成するリズム治療とレート治療

AFの治療戦略は、①除細動と洞調律維持(リズム治療)、②心拍数の管理(レート治療)、③抗血栓療法、の3つが基本的な柱となる。我が国の不整脈薬物治療に関するガイドライン¹⁾では、「AFが1年以上持続」「左房径5 cm以上」「過去に2回以上の除細動歴がある」「除細動を希望しない」のいずれかに該当すればレート治療が推奨され、高血圧、糖尿病などの脳梗塞のリスクを考慮しながらワルファリンを使用することになっている。

一方、いずれにも該当しなければ、ワルファリンを3週間以上投与のうえで除細動し、リズム治療を行うことが推奨されている。

現在、我が国においてはこのガイドラインに則ってAF治療が行われており、洞調律の維持には、①症状の軽減・運動耐容能の改善、②脳卒中発症リスクの低下、③抗凝固療法の中止、④予後の改善、などの利点があると考えられている。

III. 過去の臨床試験で示されなかったリズム治療の優位性

ところが、2000年以降相次いで報告された臨床試験PIAF²⁾、AFFIRM³⁾、RACE⁴⁾、STAF⁵⁾のいずれにおいてもリズム治療の優位性は示されなかった。

これら試験のなかでも対象症例数が多かったAFFIRM試験の結果から、「レート治療をAF患者への第一選択の治療選択肢ととらえるべきである。洞調律維持治療をすでに始めている患者についても、効果不十分と判断された時点で可及的速やかに抗不整脈薬を

*慶應義塾大学医学部内科学(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

Satoshi Ogawa

● **Keywords** ; 心房細動, J-RHYTHM試験, リズム治療, 一次エンドポイント, 忍容性

図1
J-RHYTHMの試験デザイン¹³⁾
AF：心房細動，TEE：経食道心エコー

中止すべきである」「洞調律が維持されているハイリスク患者には抗凝固療法を継続すべきである」という2つの勧告が示された。

さらに、AFFIRM試験のサブ解析によれば、約70%を占めるアミオダロン服用例において、その2/3は1年後も洞調律が維持されたが、アミオダロンを含むどの薬剤を用いても5年後も洞調律が維持されたのは半数以下であった⁶⁾。こうしたことから、抗不整脈薬によるリズム治療は長期戦略としては意味がないのではないかといった意見や、洞調律維持はAF治療において多くの犠牲を伴うとするeditorial commentも出されるに至った⁷⁾。

IV. J-RHYTHM試験実施の背景と経緯

一方、1ヵ月以上続いた持続性AFに対して電氣的除細動を行って抗不整脈薬を使わずに経過を観察した報告によれば、1年後には約85%の患者が再発したという結果であった⁸⁾。これは、約15%が1年後も洞調律を維持していたことも示している。同報告によれば、もう1回電氣的除細動を施行し抗不整脈薬を投与すると、洞調律維持率が倍になることが示された⁸⁾。さらには、発症後24時間未満の初回発作性AFに対して電氣的除細動を施行し抗不整脈薬を投与すると、1年後には80%以上の洞調律維持効果が得られたとの報告もある⁹⁾。これらの知見から、AF治療における洞調律維持の有効性、必要性が示唆されていると考えられた。

また、AFFIRM試験の統括責任者Wyseらは、AFFIRM試験の問題点として、①対象の平均年齢が69.7歳と高齢であること、②全体の約30%を占める発

作性AFを分けて検討していないこと、③心機能の良好な症例を対象としていること、④症状の強い症例が含まれていないこと、⑤アミオダロン以外の抗不整脈薬の効果、アブレーションなどの非薬物療法の効果が不明なことなどを指摘している¹⁰⁾。

さらに薬物治療については、AFの治療ガイドラインが欧米と我が国では異なる点も無視できない。米国心臓学会/米国心臓協会/欧州心臓病学会(ACC/AHA/ESC)のガイドラインでは^{11), 12)}、心疾患がなければ第一選択薬はフレカイニド、プロパフェノン、ソタロールであり、それで効果が得られなければアミオダロンあるいはアブレーション施行が基本になっている。しかし、わずか3剤で本当によいAFの治療ができるかどうかは疑問であり、多彩な薬剤選択肢が示されている我が国のガイドライン¹⁾に則った薬物療法の有用性の検討も期待された。

以上のような経緯から、病態を考慮してきめ細かな薬剤選択を行えば、AFFIRM試験とは異なり、リズム治療が有意に優れるといった結果が得られるのではないかと期待のもと、本試験が開始された。

V. J-RHYTHM試験の目的・試験デザイン・患者背景

本試験の目的は、我が国独自のガイドライン¹⁾に従って抗不整脈薬を使用し、発作性AFと持続性AFに分けてリズム治療とレート治療の有効性を比較することである。試験デザインを図1に示す¹³⁾。

一次エンドポイントは複合エンドポイントで、全死

図2
J-RHYTHM試験の使用薬剤の内訳(登録時)
AF：心房細動

亡、症候性脳梗塞、全身性塞栓症、入院・輸血を必要とする大出血(脳出血を含む)、静注利尿剤を必要とする心不全による入院、被験者の基本的治療法に対する忍容性、である。二次エンドポイントは、QOL、AF治療に要する薬物の安全性と忍容性とした¹³⁾。

本試験の一次エンドポイントの特徴は、死亡、無症候性脳梗塞、出血、心不全といったハードエンドポイントに、「被験者の基本的治療法に対する忍容性」というソフトエンドポイントを加えたことである。忍容性の評価は、主治医の判断を客観的に裏打ちする目的で、独自の質問票「AF特異的QOL評価法」(AFQLQ)も用いた。

発作性AFと持続性AFの登録症例は1,065例で、うち発作性AFが885例、持続性AFが180例であった。この発作性AFの885例は世界でも初めての報告である。患者背景は、平均年齢が 64.7 ± 11.3 歳と 64.0 ± 10.4 歳、基礎疾患ありが17%と22%と、AFFIRM試験の患者背景と大きく異なる。高血圧が42.8%と44.2%、糖尿病が11.7%と12.3%、左房径が 38.4 ± 7.0 mmと 42.74 mm(有意差あり)であった。なお、リズム治療群とレート治療群に有意差は認められなかった。

患者背景のうち、脳卒中などのリスクを評価するCHADS₂スコアをみると、発作性AFでは全体の約80%が低リスクであったが、リスク上昇に伴いワルファリンの使用量が増加していることが明らかとなった。持続性AFでも同様の傾向であった。

登録時における使用薬剤の内訳を図2に示す。我が国のガイドライン¹⁾では、心機能正常例に対してはNa

チャンネル遮断薬が推奨されているが、発作性AF、持続性AFともにリズム治療群における使用薬剤はNaチャンネル遮断薬が中心で、そのうちビルジカイニドが最も多かった。Naチャンネル遮断薬無効例に対する効果が注目されているベプリジルは発作性AFで6.7%、持続性AFで15.2%に処方されていた。

またリズム治療群において特筆すべきは、AFFIRM試験とは異なり、アミオダロンの使用がきわめて低かったことである。一方、レート治療群では、発作性AFでβ遮断薬、持続性AFではジギタリスの使用が大半を占めた。

VI. リズム治療の優位性を示したJ-RHYTHM試験の成績

本試験における洞調律維持率は、発作性AFが2.5年で80%以上、持続性AFが2年で50%以上と高く、我が国の治療の現状を反映した結果が示されたと考えられる。アミオダロンを使わなくても、きめ細かい抗不整脈薬の使い分けによりAFFIRM試験(リズム治療群において5年で60%)と同水準の洞調律維持効果が認められた。

発作性AFにおける一次エンドポイント回避率は、レート治療群に比べリズム治療群で有意に優れていた($p = 0.0073$)(図3)。一方、持続性AFでは両群間に有意差は認められなかった(図3)。

エンドポイントの内訳をみてみると、ハードエンドポイントの発生率は低く、両群間に差はみられなかった(死亡率は平均1.5年で、発作性AFで0.9%、持続性

図3
発作性心房細動
および持続性心
房細動における
一次エンドポイ
ント回避率
平均観察期間：
585.8日(発作性心房
細動577.9日，持続
性心房細動625.4日)

図4
発作性心房細動
および持続性心
房細動における
イベント回避率：
被験者の基本的
治療法に対する
忍容性

AFで0.6%とAFFIRM試験の年間4%よりも低い)。忍容性については，発作性AFではリズム治療群で改善効果は有意に高く($p=0.0142$)，持続性AFにおいてはレート治療群のほうが高かった($p=0.2302$) (図4)。

失神，心室頻拍，心房粗動，症候性徐脈といった抗不整脈薬関連の有害事象は，発作性AF，持続性AFともにきわめて低く，我が国における安全性を重視した抗不整脈薬の使用状況がうかがわれた。

Ⅶ. ま と め

不整脈を対象とした我が国初の大規模臨床試験J-RHYTHMの成績より，発作性AF例では，従来の報告と異なりQOL重視の観点からリズム治療が推奨され，持続性AFではレート治療も有力な治療選択肢と考えられた。また，AFの病態生理と安全性を考慮した適切な抗不整脈薬治療により，アミオダロンを中心とした欧

米の治療成績と比較しても遜色のない、予想以上に高い洞調律維持効果が得られることが明らかとなった。

今後の課題としては、QOLスコアの客観性と整合性の証明、高い洞調律維持効果と抗不整脈薬の使用実態の推移、ハードエンドポイントが低率であった理由などが残されているが、サブ解析で明らかにされるものと期待する。

臨床試験の略語一覧

J-RHYTHM : Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation

AFFIRM : Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

PIAF : Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

RACE : Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation

STAF : Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

〔文 献〕

- 1) 不整脈薬物治療に関するガイドライン. Circ J, 2004 ; 68 : 981 ~ 1053
- 2) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J : Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) : A randomised trial. Lancet, 2000 ; 356 : 1789 ~ 1794
- 3) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 2002 ; 347 : 1825 ~ 1833
- 4) 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
- 5) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al : Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation : the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol, 2003 ; 41 : 1690 ~ 1696
- 6) AFFIRM first antiarrhythmic drug substudy investigators : Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation : an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. J Am Coll Cardiol, 2003 ; 42 : 20 ~ 29
- 7) Dorian P, Mangat I : Restoring sinus rhythm in atrial fibrillation. : a Pyrrhic victory? J Am Coll Cardiol, 2003 ; 42 : 30 ~ 32
- 8) Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al : Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. Arch Intern Med, 1996 ; 156 : 2585 ~ 2592
- 9) Merckx KL, Tieleman RG, Crijns HJ : Cardioversion threshold, IRAF and beyond. Eur Heart J, 2004 ; 25 : 997
- 10) Wyse DG : Rhythm management in atrial fibrillation : less is more. J Am Coll Cardiol, 2003 ; 41 : 1703 ~ 1706
- 11) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, 2001 ; 104 : 2118 ~ 2150
- 12) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al : ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) : developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation, 2006 ; 114 : e257 ~ 354
- 13) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, et al : Investigation of the optimal strategy for atrial fibrillation in Japan. Circ J 2003 ; 67 : 738 ~ 741