

● 特別講演

心房細動治療の最前線

(財) 心臓血管研究所研究本部 山下 武志

はじめに

心房細動が「古くて新しい不整脈」とよばれるようになり久しい。社会の高齢化が進むなか、罹患人口の増加とともに心原性脳梗塞、心不全の原因疾患として注目された結果、今世紀になり多くの臨床試験が続々と発表されている。このように著しく増加したメガトライアルのすべてに精通することが難しくなる上に、同時に今後さらなる臨床試験報告が続々と公表されることが予想されている。本稿では心房細動治療に関するエビデンスをまとめてみる。

1 薬物療法に関するトライアル

1) リズムコントロール vs レートコントロール

心房細動に関する薬物療法の最大のトライアルは、「洞調律維持(リズムコントロール)」と「心拍数調節(レートコントロール)」の無作為化比較試験である。その代表格は米国/カナダで実施

された AFFIRM 試験であるが、概要は次のとおりであった。

<AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) study¹⁾>

年齢 65 歳以上、あるいは脳梗塞や死亡の危険性が高いと考えられる心房細動患者 4060 例を対象に洞調律維持群と心拍数調節群に振り分け、両者の生命予後を検討した最も大規模な研究である(米国/カナダ, follow-up 約 5 年)。この結果は驚くべきことに、生命予後はむしろ心拍数調節群のほうがよい傾向にあった(図 1)。しかもその p 値は 0.08 という微妙なものであり、単なる傾向として片付けにくい。死亡率は、約 2 年後より洞調律維持群で高くなる傾向にあり、期待された脳梗塞発症率ですら洞調律維持群のほうが高い傾向にあった(7.1% vs 5.5%)。

このほかにもヨーロッパで類似した無作為化

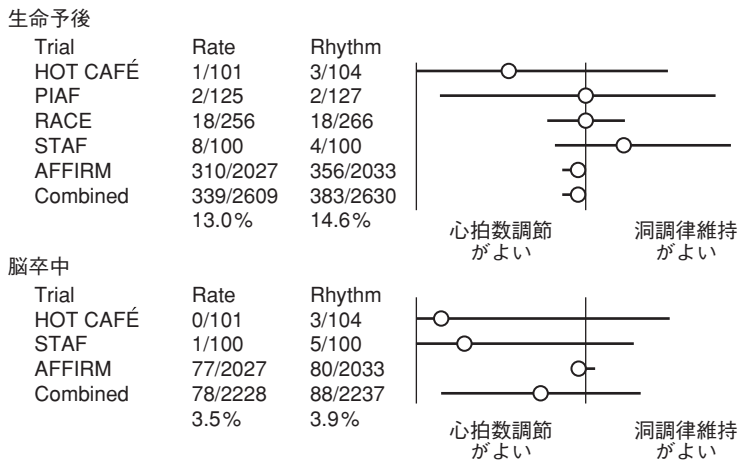


図 1 心房細動に対する心拍数調節治療と洞調律維持治療(文献 2 より)

比較試験がほぼ同時期に実施され、すべてが同様の結果を報告している。このような臨床試験を集積し、メタアナリシスした結果を図 1 に示した²⁾。心房細動患者の生命予後改善と脳卒中予防を目的としたときに、洞調律維持と心拍数調節という全く異なる治療方針のいずれが優れているとも結論できない結果となっている。このような成績は、心房細動患者ではリスクに応じた抗凝固療法を継続すべきであるという基本的治療の重要性を喚起した一方で、現在利用できる抗不整脈薬の限界を指摘したといえる。

一方でこれらのサブグループ分析では奇妙な結果が報告されている。AFFIRM 試験では結果的に (医師の intention とは無関係に) 洞調律であった患者の予後はよかったとしているのに対し³⁾、RACE 試験では結果的に洞調律であった患者の予後に限定しても必ずしも心房細動患者より良好ではなかったという異なる結論を發表している⁴⁾。このような差異は患者の登録基準に根ざしている部分が多い。AFFIRM 試験では、脳梗塞のリスクに関する基準が限定されている一方で、心房細動に関する条件はほとんどないに等しい (そのため初発の心房細動患者が多く含まれた)。対照的に、RACE 試験では脳梗塞のリスクに関する条件はない一方で、心房細動に関する基準は厳しく、再発性の持続性心房細動でかつ 2 年以内に電氣的除細動を行っているものと限定している。いわば、AFFIRM 試験は広範なスペクトラムの心房細動を登録したのに対し、RACE 試験ではかなり進行した心房細動に限定して登録を行っている。このことは、患者の病歴によって洞調律であることの意義が異なってくることを示唆したものと見えよう。

さらにこのようなメガトライアルのサブグループ分析が続々と報告されつつあり、新たな心房細動の薬物療法に関する問題を提起している (後述)。なお、わが国では、心房細動患者の生命予後ならびに QOL を複合エンドポイントとした J-RHYTHM 試験が 2003 年度より開始され、2006 年 4 月に早期終了となり、2007 年日本循環器学会にて発表予定となっている。

2) 抗不整脈薬

リズムコントロールに用いる薬物の多くが過去に臨床試験を経て市場に上梓されている。しかし、当時の評価項目は「洞調律維持」という代用指標を用いており、患者の生命予後あるいは副作用という観点からみた場合、どのような臨床効果をもっているのかという視点から再検討された。過去になされた抗不整脈薬に関する 44 試験 (11322 症例) をメタアナリシスした結果⁵⁾、①すべての抗不整脈薬が心房細動再発を有意に抑制するものの、副作用による中止を余儀なくされることがきわめて多いこと (9~27 症例に 1 例)、②Ia 群薬は偽薬と比べ死亡率を有意に増加させること、③Ia 群薬以外の抗不整脈薬にも生命予後改善効果が認められなかったことを報告している。このメタアナリシスは、上述のリズムコントロールとレートコントロールの無作為化比較試験を支持するものといえる。

3) 抗血栓薬

心房細動による脳梗塞をワルファリンが減少させることは古くから知られているが、新しい抗トロンビン薬 ximelagatran との無作為化比較試験がなされた⁶⁾。PT-INR を 2.0 から 3.0 にコントロールしたワルファリン群では、脳梗塞・全身性塞栓症が年間 1.2%、ximelagatran 群では 1.7%と有意差はなく、大出血もそれぞれ 3.4%、2.6%と有意差を認めなかった。しかし、ximelagatran 群ではトランスアミナーゼが正常値の 3 倍以上となる副作用が 6%の患者にみられたという。この副作用のために ximelagatran が今後臨床的に用いられることはなくなったが、抗トロンビン薬がワルファリンと同様の効果をもつことを示した意義は大きい。

わが国では、これまで日常臨床でよく用いられてきた低用量アスピリン (150~250 mg/day) の効果が検討された⁷⁾。この JAST 試験では、心血管死亡・脳梗塞・TIA が一次エンドポイントとされ、アスピリン群で年率 3.1%、コントロール群で年率 2.4%とアスピリンの有効性が観察される可能性はきわめて少なくなったため、早

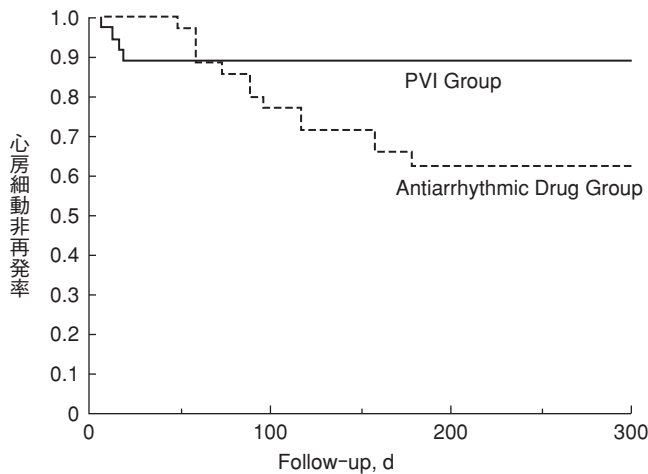


図 2 カテーテルアブレーションと抗不整脈薬 (文献 8 より)

期終了となっている。さらに本試験ではアスピリン投与が大出血を増加させる可能性を示しており (1.6% vs 0.4%), わが国で用いられてきたアスピリン投与の妥当性は失われつつある。

2 非薬物療法に関するトライアル

1) 発作性心房細動

発作性心房細動に対する first-line therapy として肺静脈隔離術と抗不整脈薬のいずれが有効かを検討した無作為化比較試験が報告されている⁸⁾。症状のある 18~75 歳の患者 70 症例が randomization され, 治療後 1 年間の経過観察を受けた。肺静脈隔離術群では心腔内エコーを用いながら 4 本の肺静脈隔離を行い, 抗不整脈薬群ではフレカイニド, プロパフェノン, ソタコールを基本として, 無効な場合にはアミオダロンを使用した。有症候性心房細動再発は肺静脈隔離術群 13%, 抗不整脈薬群 63% と有意に肺静脈隔離術群で低く, 無症候性心房細動もそれぞれ 2%, 16% と肺静脈隔離術群で低かった (図 2)。両群ともに死亡・血栓塞栓症はなく, SF-36 で評価した QOL は肺静脈隔離術群でその改善が著しかった。また, 心房細動の慢性化は肺静脈隔離術群では認められなかったが, 抗不整脈薬群で 3 例 (8.6%) に観察されている。

2) 慢性心房細動

慢性心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性も報告されているが⁹⁾, これは発作性心房細動に対する臨床試験と全く趣が異なる。カテーテルアブレーション群では, アブレーション 6 週間前から 3 ヶ月後までアミオダロン服用および電気的除細動を行うことを前提としているため, コントロール群でも電気的除細動 3 ヶ月後アミオダロンを中止する試験となった。したがって, カテーテルアブレーション対抗不整脈薬ではなく, カテーテルアブレーション対偽薬の効果を確かめた試験といえる。カテーテルアブレーションは CARTO システムおよび 8 mm チップを用い, 同時に左房 roof や mitral isthmus も焼灼するもので, 単純な肺静脈隔離術とは異なる。また経過観察中の cross-over は可とした。これらの点はこの試験の解釈を難しくしているが, 結果として ITT 解析でアブレーション群の 74%, コントロール群の 58% で 1 年後無投薬で洞調律が維持されていた ($p < 0.05$)。再カテーテルアブレーションを心房細動再発 (26%), atypical atrial flutter (6%) に必要としたが, 重篤な副作用はみられなかった。

以上のような報告は, 年齢や左房径に一定の条件を設けた場合に, 症状の強い患者ではカ

テーテルアブレーションがより有効な治療法であることを実証したものと見える。

3 サブグループ分析

1) 心房細動と QOL

心房細動患者の QOL に対して医療介入がどのような効果をもたらしているかを知ることは難しい。この難しさはこれまでの臨床試験のサブグループ分析でも明らかとなっている。AFFIRM 試験では、洞調律維持と心拍数調節治療がいずれも SF-36 スコアを増加させる一方で、両群間に有意な差は認められなかった³⁾。また、実際に洞調律であった群を取り出しても有意な QOL 増加は認められていない。RACE 試験でも AFFIRM 試験と同様に、洞調律維持群と心拍数調節群の間に QOL の違いは認められていない⁴⁾。しかし、対照的に RACE 試験で洞調律維持がなされていた症例では、心房細動であった症例と比べ有意に QOL は上昇していたという。持続性心房細動を対象としてアミオダロン、ソタロール、偽薬の 3 群で洞調律維持効果を検討した SAFE-T 試験では¹⁰⁾、3 群間に QOL の有意な差はなかったが、試験終了時に洞調律維持がなされていた症例では QOL が有意に向上し、運動耐容能も増加していたという。このような QOL に関するデータは、心房細動患者の QOL が多彩であり、治療効果は治療前の QOL に大きく影響を受けるという事実を明らかにしているといえよう。

2) 心房細動と脳梗塞・出血

心房細動と脳梗塞、ならびに抗凝固療法に伴う大出血は重要な問題である。AFFIRM 試験では 6.3% に虚血性脳卒中が生じたが、洞調律維持と心拍数調節の間に違いは認められず、脳卒中発症の独立した危険因子は年齢、女性、2 日以上心房細動持続、脳卒中・TIA の既往、糖尿病、脳卒中時の心房細動であり、ワルファリン服用は脳卒中発症を 69% 減少させている¹¹⁾。一方で、ワルファリンの副作用は大出血であるが、AFFIRM 試験では年率 2% に大出血（頭蓋内出血、輸血を必要とする出血、ICU での管理

を必要とする出血）が生じ、そのうち約 20% が頭蓋内出血であったという。大出血の独立した危険因子は年齢、心不全、糖尿病、肝・腎疾患、初発心房細動、アスピリンの使用であった¹²⁾。

さらに脳梗塞予防に対して異なるアプローチが存在することも示された。左室肥大を合併する高血圧症例に対してロサルタンとアテノロールの効果を無作為に比較した LIFE 試験のサブグループ分析では¹³⁾、心房細動の既往のある群で洞調律群よりロサルタンの生命予後改善効果がさらに大きいことを示したが、同時にワルファリン投与率は同じでもロサルタン群で脳卒中が有意に減少したと報告している。PROGRESS 試験は perindopril の脳梗塞予防効果を検討した試験であるが、心房細動患者を集めたサブグループ分析で perindopril により血圧が 7.3 mmHg 減少し、34% 脳梗塞が減少していた。この効果はワルファリン服用、高血圧の有無に独立した効果であったという¹⁴⁾。これらの報告は、ワルファリン以外に心房細動の脳梗塞予防効果が期待できる薬物が存在することを示している。

3) 心房細動患者の多様性

心房細動患者が多様であることはいうまでもないが、AFFIRM 試験では患者の多様性が治療方針とどのような関係にあるかを分析している。このなかで 65 歳以上の患者、心不全歴のない患者では心拍数調節治療が生命予後においてよい成績であったという¹⁵⁾。また、無症候性心房細動患者の分析も行われており¹⁶⁾、無症候性心房細動は AFFIRM 試験登録患者の 12% を占め、心房細動罹病歴が長く、最大心拍数が低く、心機能が保持されていた患者であった。無症候性患者の生命予後は症候性患者に比べよく、脳梗塞も少なかったが、これらは患者の背景因子の差によるものとされている。一方で、RACE 試験では心房細動の性差を明らかにしている¹⁷⁾。この試験では、女性は男性に比べ症状が強く QOL が低下しており、なおかつ洞調律維持を行った場合に限り心不全、血栓塞栓症、抗不整脈薬副作用が男性に比べ高率に発症した

という。このような結果は、心房細動患者の多様性に即した多様な治療が必要であることを示唆しているといえよう。

4) 心房細動の新規発症予防

今後の高齢化社会では心房細動の新規発症自体を抑制しなければ、罹患患者数が莫大になることが予想される。このような中、ARB である valsartan を用いた Val-HEFT 試験で valsartan の投与が心房細動新規発症を抑制することが報告された¹⁸⁾。また、陳旧性心筋梗塞患者を対象とした CAPRICORN 試験では、ACE 阻害薬を服用している条件でも β 遮断薬 carvedilol は心房細動発症をさらに抑制することが示されている¹⁹⁾。左室肥大を伴う高血圧を対象とした LIFE 試験では ARB である losartan が atenolol に比べ、心房細動新規罹患患者を減少させている²⁰⁾。このような新規発症予防効果を示す薬物は、心房細動の upstream 治療とされるものであるが、わが国では 2006 年度より ARB の candesartan を用いた試験 (J-RHYTHM II 試験) が予定されている。

文 献

- 1) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. 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;347:1825-33.
- 2) de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Arch Int Med* 2005;165:258-62.
- 3) Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation : the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:112-20.
- 4) Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, et al. RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;4:241-7.
- 5) Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JR. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation : a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719-28.
- 6) Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.
- 7) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation : Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
- 8) Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation : a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-40.
- 9) Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.
- 10) Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
- 11) Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, DiMarco JP, Hart RG, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185-91.
- 12) DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. AFFIRM Investigators. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation : observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:650-6.
- 13) Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation : The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705-11.

- 14) Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A, et al. PROGRESS Collaborative Group. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36:2164-9.
- 15) Curtis AB, Gersh BJ, Corley SD, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, et al. AFFIRM Investigators. Clinical factors that influence response to treatment strategies in atrial fibrillation : the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149:645-9.
- 16) Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. AFFIRM Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation : demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:657-63.
- 17) Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Ranchar AV, Veeger NJ, Crijns HJ, et al. RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation : data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1298-306.
- 18) Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure : results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
- 19) McMurray J, Kober L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction : results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525-30.
- 20) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, 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;45:712-9.