

臨床医のために

心房細動に対する治療戦略

洞調律化か，心拍数コントロールか？

小林 義典

日本医科大学内科学第一教室

Therapeutic Options for Atrial Fibrillation :
Rhythm Control or Rate Control Strategy

Yoshinori Kobayashi

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Recently therapeutic options for the treatment of atrial fibrillation (AF) became more extent, as pharmacological and mapping technology develop. However, the treatment for the restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with persistent AF and progressed atrial remodeling remains unsatisfied even utilizing both pharmacological and non-pharmacological therapies.

Up to present, there are a total of 5 clinical randomized trials investigating which therapeutic strategy (rhythm control or rate control) is superior in terms of improvement in the patients prognosis and quality of life. In all the trials, there were no significant differences in the incidence of end-points including all-cause death, embolic and hemorrhagic events between two strategies, although the cumulative mortality tended to be higher for the rhythm control strategy in AFFIRM trial. On the contrary, exercise tolerance (6 minutes walk) was improved to the greater degree for the rhythm control strategy in PIAF trial. Because most of these trials recruited the patients with high risk patients of thrombo-embolic complications such as older age, persistent or chronic AF, reduced cardiac function and so on, it is suggested that the rhythm control therapy might improve the QOL and even mortality, by selecting candidates appropriately for the rhythm control therapy.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 2: 74-78)

Key words: atrial fibrillation, rate control strategy, rhythm control strategy, antiarrhythmic agents, catheter ablation

はじめに

心房細動 (AF) は心房筋の有効収縮が欠如した状態であり，これが持続すると様々な不利益を被る．第一に挙げられるのが血行動態の弊害で，心房収縮の欠如，拡張期相の短縮および R-R 間隔の不規則化によ

る心行動態の悪化がある．また，心室応答の高い状態が持続すると，心機能の低下を伴って，いわゆる頻拍誘発性心筋症の病態を呈してくる．これらが心不全症状を引き起こし，運動耐容量を低下させる．また持続性 AF により心房内血栓が形成され，脳梗塞など血栓症を合併する頻度が有意に増大する．この様に心房細動が存在するだけで様々な合併症を惹き起こすわけ

表1 現在用いられている Rhythm Control 戦術

薬物治療	
1) 薬理的除細動:	I, III群抗不整脈薬
2) 洞調律維持療法:	I, III群抗不整脈薬, β遮断薬, Ca拮抗薬
3) 不整脈基質改善 (upstream) 治療:	アンギオテンシン変換酵素阻害薬, アンギオテンシン受容体拮抗薬
非薬物治療	
1) 直流除細動 (体外式, 経カテーテル手法)	
2) ペーシング治療:	両心房, Bachmann ペーシングなど
3) カテーテル・アブレーション:	電氣的肺静脈隔離術, 複雑線状焼灼 (Ablation MAZE)
4) 手術治療:	MAZE, Modified MAZE, Radial Incision Procedure

表2 レート・コントロール vs リズム・コントロール: これまでの臨床試験

試験名 (年度)	症例数	経過観察期間 (年)	死亡総数	相対危険率	P 値
PIAF (2000)	252	1	4	1.0	NS
PAF2 (2002)	141	1.3	5	4.0	NS
AFFIRM (2002)	4,060	3.5	666	0.87	0.08
RACE (2002)	522	2.3	36	1.0	NS
STAF (2003)	200	1.6	12	2.0	NS

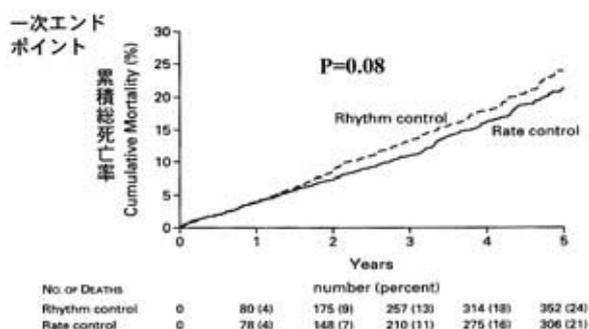


図1 AFFIRM 試験の結果
文献³より引用

トロール治療を選択すべきかについても解説する。

心房細動に対する治療

冒頭でも触れたように、AF に対するリズム・コントロール治療、すなわち AF の洞調律化と洞調律維持のための治療法は急速な進歩を遂げている。表1に現在用いられている治療法を示す。その中で薬物治療では、心筋細胞イオン・チャネルの動態を修飾する抗不整脈薬による downstream 治療の限界が指摘されている。除細動後の AF 再発抑制効果を見た数々の臨床試験の中で、これまでに最も高い再発予防効果を示したのがアミオダロンであるが⁶、それでも2年後の洞調律維持率は30%にすぎない。さらに、アミオダロン特有の心外副作用の出現により、約20%の症例で投薬中止を余儀なくされている。そこで、近年注目されているのが、不整脈基質のさらに上流にある不整脈発生の根本的な要因、例えば、心筋構造的リモデリングや神経体液性因子を修飾する治療法、すなわち upstream 治療である。TRACE (Trandrapril Cardiac Evaluation) 試験⁷ や SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) 試験⁸ のサブ解析により、心筋梗塞患者や心不全患者においてアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE) 阻害薬が心房細動の新規発症率を有意に減少させることが示された。また LIFE

である。従って患者の病態、生活の質 (QOL) を改善させる治療戦略としては、AF であることを容認し心拍数コントロールと血栓予防を主眼に治療を進める「rate control strategy」(レート戦略)よりも、積極的に洞調律維持に努める「rhythm control strategy」(リズム戦略)の方が優れていることが予想される。しかしながら、近年相次いで報告された臨床試験¹⁵の結果は予想とは異なるもので、患者さんの予後あるいは QOL の改善という点で、両治療戦略の間に差を認めなかったわけである。本稿ではこのような結果に至った原因について考察したい。また、症例によってはリズム戦略が奏効し、予後、QOL を改善させる可能性があるが、いかなる細動例に対してリズム・コン

表3 これまでの臨床試験における対象患者の内容

試験名(年度)	症例数	平均年齢	虚血性 心疾患	心筋症	弁膜症	高血圧	基礎疾患 なし	左房径
PIAF (2000)	252	61 ± 10	23%	17%	16%	49%	15%	46 ± 7
PAF2 (2002)	141	68 ± 8	16%		11%	30%	35%	40
AFFIRM (2002)	4,060	70 ± 9	26%	5%	5%	51%	12%	
RACE (2002)	522	68 ± 9	28%	9%	17%	49%	21%	45 ± 7
STAF (2003)	200	66 ± 8	44%	13%	13%	63%	11%	51 ± 8

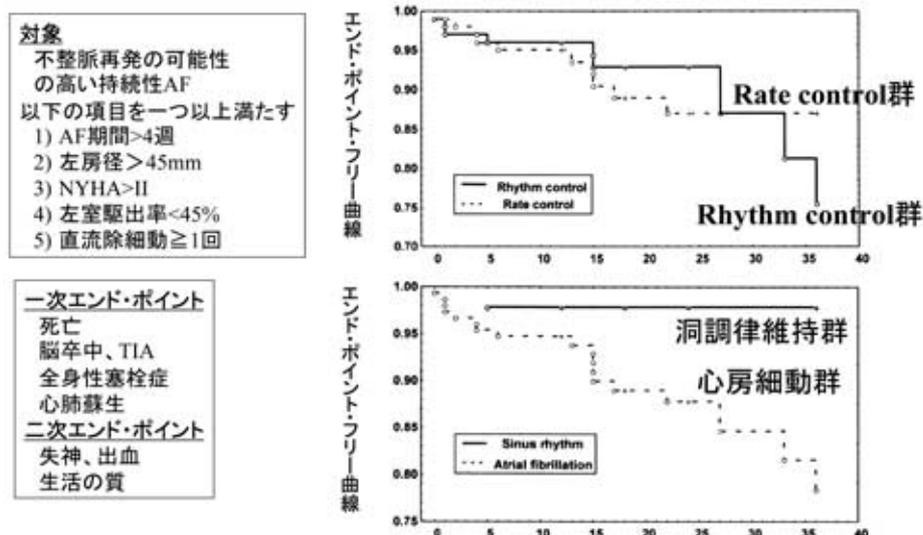


図2 STAF (strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) 試験における Kaplan Meier 曲線
文献⁵より引用

(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 試験⁹によりアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が高血圧患者における AF 発生を抑制することが示された。また AF 二次予防についても、持続性 AF を除細動した後の再発率を観察した試験¹⁰で、アミオダロン単独投与群に比し、アミオダロンと ARB を併用した群で AF の再発が少ないというデータがある。

次に、非薬物治療法の中で近年急速な進歩を遂げているのが、カテーテル・アブレーションである。1990年代前半には、心臓の特異的領域とくに肺静脈周囲の袖状心筋から発生する頻回興奮が、AF の発生、持続に関与することが明らかになり、以降この領域がアブレーションの標的となっている¹¹。現在では、肺静脈と左房心筋との間の電氣的連結を離断する肺静脈電氣的隔離術が主流である。一般的に、複数の不整脈発生源を認める患者が多いことから、4本全部の肺静脈に対して一期的に電氣的隔離が行われる。また、近年の医療工学の発達により、マッピング用のシステムや

カテーテルが格段の進歩を遂げたことから、アブレーションの成績が向上したが、それでも持続性心房細動では30~40%の患者で術後にAFが再発するようである。また、もう一つの非薬物治療法として外科手術が行われるが、MAZE法にしる、Radial Incision法にしる、開胸下に左右心房筋を広範囲に切開する侵襲的治療法であるため、その適応範囲はかなり狭いものとなる。

この様に、心房細動の根治あるいは発生抑制のために様々な治療法が行われているが、単独の治療法では奏効しないことも多い。この場合は個々症例の病態に応じて、各種治療法の併用が行われる。

AF 治療戦略を比較したこれまでの臨床試験の成績

近年、どの AF 治療戦略が優れているのかを観察した臨床試験の結果が相次いで報告された。表2に計5個の臨床試験¹⁵の結果をまとめた。この中でPIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)

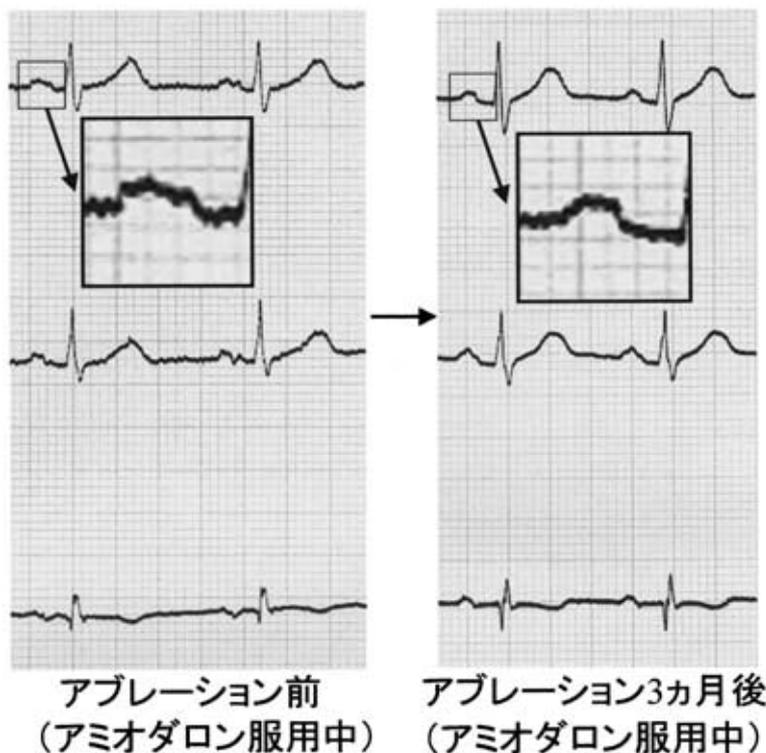


図3 洞調律維持によるリモデリングの改善 (Reversed Remodeling)

表4 リズム・コントロール戦略を選択すべき症例

- 1) 発作性心房細動 > 持続性, 慢性心房細動
- 2) 若年者 (< 60 歳)
- 3) 基礎心疾患を認めないか, 軽度の者
- 4) 高血圧患者 降圧治療により心房負荷が軽減する
- 5) 左房径 < 45mm
- 6) AF 発生時の自覚症状が強く, 忍容できないもの
- 7) 運動誘発性心房細動 心房性期外収縮を契機とする心房細動 (巣状心房細動)
- 8) 心房細動により心行動態が著明に悪化する症例

試験¹のみが QOL の変化を観察した試験であるが、他の試験では死亡、塞栓イベント、出血性イベント、心停止などがエンド・ポイントに含まれている。症例数にばらつきがあるが、この中では AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) 試験³の症例数が最も多く、その点からはデータの信頼性が高いと考えられる。いずれの試験においても両治療戦略間に死亡率に有意差を認めなかったが、AFFIRM 試験ではリズム戦略で死亡率が高い傾向にあった。図 1 に AFFIRM 試験の経過観察データを示すが、累積総死亡率はリズム群でやや高い。次に表 3 に各臨床試験の参加症例の特徴をまとめたが、各試験ともに 60 歳を超える高齢者が多く、虚血性心疾患などの基礎心疾患の有病率が比較的高い。

また PAF2 (Paroxysmal Atrial Fibrillation 2) 試験を除いて、左房径が拡大しており、構造的リモデリングが進行している症例が多く含まれている。最も大規模な研究である AFFIRM の参加基準は 65 歳以上の高齢者か、血栓塞栓症の危険因子が少なくとも 1 個以上認められる症例となっている。すなわち、これら臨床試験の対象患者は、抗不整脈薬などリズム・コントロール治療による副作用が発生しやすい症例群であり、一般臨床の場ではリズム戦略が選択されにくい範疇に属する。一方、両治療戦略による QOL の改善度を観察した PIAF 試験¹では、SF 36 により評価した QOL 指数は、観察期間中両治療戦略ともに同程度の改善度を示している。その中で、6 分間歩行距離は洞調律維持率の差に相応して、リズム戦略群で有意に高く、リズム・コントロールにより運動耐容量が改善することが示された。次に STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) 試験⁵でも AF 再発リスクの高い持続性 AF を対象としているが、死亡、脳卒中、出血性イベントなどのエンド・ポイントの発生率はやはり両治療戦略間に差を認めなかった (図 2)。しかし本試験では、洞調律が維持された症例と AF が再発した症例の予後を比較すると、洞調律維持群でイベント発生率が有意に低いというデータが得られている (図 2)。

症例呈示

次に複数のリズム・コントロール治療により洞調律が維持され、心房リモデリングが軽減した一例を呈示する。症例は50歳、男性。5年前に発作性AFを指摘される。

抗不整脈薬、降圧薬などを投与し再発予防を試みるも、AF再発を繰り返した。合計6回の電氣的除細動の既往がある。薬剤抵抗性と判断し、アミオダロン投与開始後に肺静脈電氣的隔離術（アブレーション）を施行。以降、洞調律を維持している。なお基礎心疾患は無く、心エコーでの左房径は45mmであった。図3にアブレーション前と術後3カ月の心電図P波を比較する。3カ月間洞調律を維持することによりP波幅が明らかに短縮しており、電氣的リモデリングが軽減したことがわかる。その後、本例は約1年間AFの再発もなく、現在アミオダロンの減量を試みている最中である。

まとめ

これまでの臨床試験によると高齢者、虚血性心疾患などの重篤な基礎心疾患を認める症例、罹病期間の長い持続性心房細動、左房径の拡大した症例などでは、リズム・コントロールによるメリットが得られにくい。逆に、抗不整脈薬による副作用や、不十分な抗凝固療法による脳塞栓の発生率が高くなる可能性もある。しかし、一方では洞調律維持困難な症例群においても洞調律維持例では、運動耐容量が改善するのみならず、イベント発生率が低下する可能性が指摘された。従って、対象症例を的確に抽出して症例に即したリズム・コントロール治療を行えば、QOL、予後をも改善させる可能性が残されていると言えよう。

なお、表4にこれまでの報告を参考としてリズム戦略を選択すべき症例の特徴をまとめた。

文献

1. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, for the PIAF Investigators: Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
2. Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, Borgiorni MG,

Botto GL, Ometto R, Alboni P, Bruna C, Vincenti A, Verlatto R: An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 892-900.

3. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002; 347: 1825-1833.
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM: 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 JU, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U: 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. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE: Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a comparative placebo controlled study. *Heart* 2000; 84: 251-257.
7. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pesersen C: Trandapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380.
8. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A: Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-2931.
9. Wachtell K: Annual meeting of European society of cardiology, 2003.
10. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C: Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336.
11. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Mouroux AL, Metayer PL, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.

(受付: 2004年12月28日)

(受理: 2005年2月2日)