

質疑応答

(質問)心房細動に対するリズムコントロールと
レートコントロールの功罪についてお教えてください
(熊本県：N. T.)

(回答)村 上 正 人*, 大 江 透*

はじめに

心房細動は自然に洞調律化する発作性心房細動 (paroxysmal AF), 抗不整脈薬あるいは直流電流にて洞調律化する持続性心房細動 (persistent AF), 抗不整脈薬や直流電流でも洞調律化しない永続性心房細動 (permanent AF) の3型に分類される。永続性心房細動では迷うことなくレートコントロール (RaC) を選択することとなるが, 発作性または持続性心房細動に対して, リズムコントロール (RhC) と RaC のいずれを行うべきかはいまだ答えが出ていない。RhC もしくは RaC をなすべき意義を考え, 大規模臨床試験の結果をもとにその功罪について検討していきたい。

心房細動におけるリズムコントロールとレートコントロールの意義

日本循環器学会のガイドライン¹⁾では持続性心房細動においては最初に徐拍化を行うことが推奨されている(図1)。その意義はまず自覚症状(動悸, 胸部不快感など)を改善させることにある。さらには頻脈によるうっ血性心不全の発症を防止し, 頻脈の持続によって起こる頻脈誘発性心筋症 (tachycardia-induced cardiomyopathy) の発症を防ぐ役割を果たしている。徐拍化しても自覚症状が強い場合は, 積極的に RhC を行うこととなるが, RhC の適応に一定の見解はなく, 永続性心房細動ではないことが確認でき, 除細動の適応外でなければ引き続き RhC を行うことが多い。徐拍化できても心房細動の状況では心房収縮 (atrial kick)

の消失による心室充満の減少や房室弁開口中の心室収縮による房室弁逆流を招き, 心拍出量は洞調律中に比べ1~2割程度減少し, 心房圧が上昇する。そのため左室の収縮能低下や拡張障害がある場合にはそれだけで代償不全を来す可能性がある。RhCにより洞調律の維持が可能であればこうした血行動態の悪化や左房内血栓形成を抑制できる。

リズムコントロールとレートコントロールの大規模臨床試験

PIAF試験²⁾はドイツで行われ, 7日以上持続する心房細動252例を対象に, RhCとしてアミオダロン, RaCとしてジルチアゼムを使用し, 両群で比較試験が行われた。1年後の自覚症状はいずれの

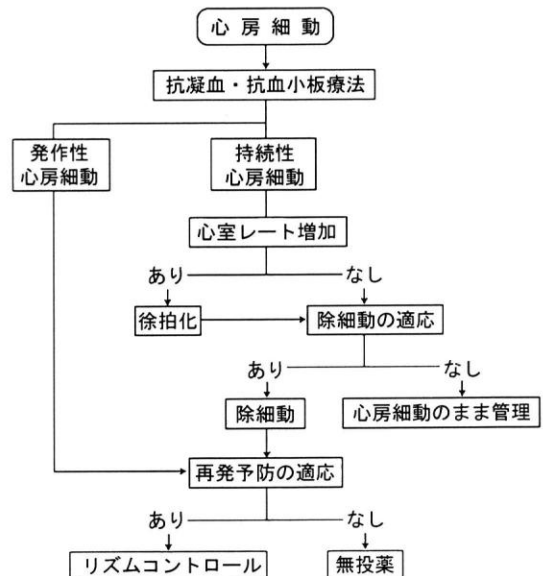


図1 心房細動の治療方針(不整脈薬物治療に関するガイドライン/日本循環器学会)¹⁾

*岡山大学大学院医歯薬総合研究科循環器内科

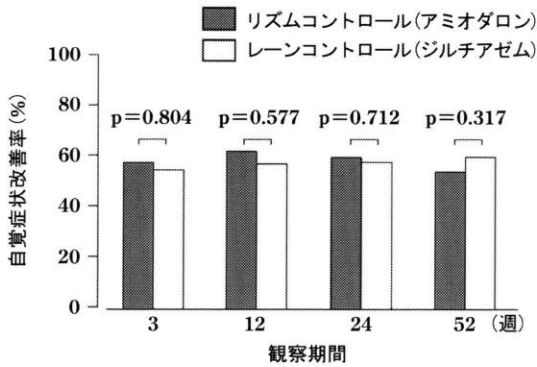


図2 PIAF 試験における自覚症状改善率²⁾

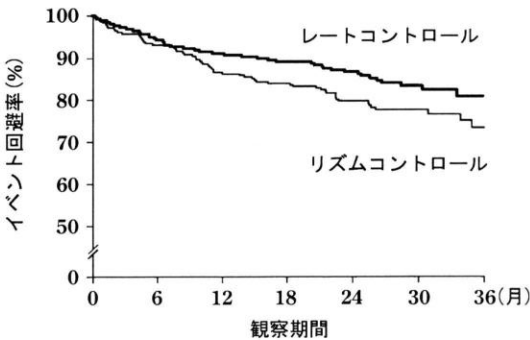


図3 RACE 試験におけるイベント回避率³⁾

群も6割程度の改善で有意差を認めなかった(図2)。

オランダで行われた RACE 試験³⁾では、1年以内の持続性心房細動 522 例がエントリーされた。RhC のデザインは電氣的除細動後、まずソタロールを使用し、無効例には次に Ic 群抗不整脈薬のフレカイニド、プロパフェノンを用いた。さらに治療抵抗性の場合、アミオダロンを使用した。エンドポイントとして心血管病死、心不全、血栓塞栓症、出血、ペースメーカー植込み、薬剤の重篤な副作用の検討がなされた。平均 2.3 年の追跡でエンドポイントは RhC 群 22.6%、RaC 群 17.2%であり、有意差は認めなかった(図3)。

AFFIRM 試験⁴⁾はアメリカ、カナダで行われた 4060 例の最大規模の試験である。RhC の抗不整脈薬の選択は担当医に一任され、第一選択としてアミオダロン 37.5%、ソタロール 31.2%と III 群抗不整脈薬が多く選択されていた。総死亡率は RhC 群 24%、RaC 群 21%で有意差を認めなかった(図4)。また入院や薬剤の副作用は RhC 群で多く、脳卒中発症率は RhC 群 7.1%、RaC 群 5.5%で有意差は認めなかった。

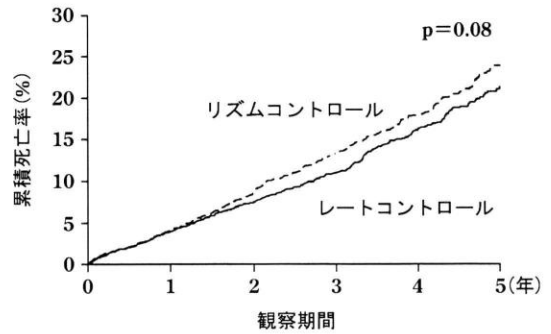


図4 AFFIRM 試験における累積死亡率⁴⁾

これらの大規模臨床試験からは、QOL、生命予後の点においては RhC と RaC で差がなく、薬剤の副作用は RhC を目的とした抗不整脈薬によるものが多い傾向が示された。

大規模臨床試験の結果から問題点を探る

塞栓症予防の点から考えると十分な抗凝固療法が行われているかどうかの問題であり、AFFIRM 試験ではワーファリンの中断や不十分なコントロールが発症に影響したと推察されている。したがって自覚症状がないことから洞調律が維持できていると考えている RhC 例においても無症候性に心房細動が起きていることも少なくなく、不用意に抗凝固療法を中断すべきではないことが示唆されている。

QOL の点からは両群間で差を認めなかったが、PIAF 試験や AFFIRM 試験のサブ解析で RhC 群において 6 分間歩行試験は有意な改善を認めている⁵⁾。こうした運動耐容能の改善は QOL の結果には反映されなかったが、その一因として心房細動患者が無意識のうちに活動を制限していることが考えられる。

生命予後に関しては AFFIRM 試験で両群間に差がないことが示されたが、AFFIRM 試験のサブ解析にて洞調律維持は生存率を改善させる重要な因子であり⁶⁾、心房細動の存在自体が心不全の悪化に関与していることが報告されている⁵⁾。本邦においても retrospective ではあるが心房細動が再発なくコントロールできれば、心房細動再発例や持続性心房細動例に比べ生命予後が良好であることが報告されている⁷⁾。上記の大規模臨床試験での洞調律維持は PIAF 56%、RACE 39%、AFFIRM 62.6%といずれも RhC として決して満足できる結果ではな

く、これらの試験は洞調律を維持すること自体の有用性を否定したものではないことに注意されたい。

リズムコントロールの功罪

洞調律が維持出来れば、生命予後の改善、運動耐容能の改善が得られる可能性があり、これらは RhC が成功した場合に限られた〈功〉と考えられる。ワーファリンが中止できることも〈功〉としたいところではあるが、RhC が完璧でない限りは前述の如く不用意な中止は避けるべきである。〈罪〉としては抗不整脈薬の副作用や再発時の除細動のための外来受診や入院が増えることである。前述の大規模臨床試験ではアミオダロンやソタロールが多く使用されていたが、本邦では肥大型心筋症に伴う心房細動に対するアミオダロンの使用以外は心房細動に対する III 群抗不整脈薬の保険適応がなく、Ia 群、Ic 群抗不整脈が頻用されている。Ia 群、Ic 群抗不整脈薬の副作用として心室頻拍や心室細動などの重篤な催不整脈作用があり、致命的となることがある。また、陰性変時・変伝導作用のために房室ブロックや洞機能不全症候群が顕性化され、ペースメーカーが必要となることも経験される。さらには陰性変力作用があるため、左心機能低下例に対する使用には慎重を要する。

レートコントロールの功罪

RaC で使用する薬剤は Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、ジギタリス製剤でそれ程選択肢は多くなく本邦でも大規模臨床試験とほぼ同等の結果が得られるものと思われる。RaC の最大の〈功〉は抗不整脈薬を使用しなくてもよく、安全性が高いことである。コストの面では AFFIRM 試験のサブ解析で RaC は RhC の 8 割程度と報告されており⁸⁾、医療経済的には大きな〈功〉をもたらすと思われる。〈罪〉としては洞調律を維持するチャンスを減らし、結果的に洞調律維持群よりは生命予後や運動耐容能を低下させてしまうことである。

おわりに

心房細動に対し、いかに洞調律を維持すべき治療を行うかは循環器専門医の腕の見せ所である。ただし良性不整脈とされる心房細動治療において洞調律を追求しすぎるがために、致死的不整脈を

起こすようなことは何としても避けたいところである。RhC は抗不整脈薬を使用するという一定のリスクを背負うこととなり、必要以上に RhC に固執することなく、状況に応じて RaC に変更する柔軟さが必要と思われる。現在、症例によってはカテーテルアブレーションで根治可能なこともあり、upstream 治療(心房細動の発症予防)として ACE 阻害薬や ARB の有用性も報告されている。このように治療の選択肢が広がるなかで各症例に対し、どのような治療法が最適であるかを見極め、十分なインフォームド・コンセントのもとに患者背景に応じた治療を行うことが望まれるところである。

文 献

- 1) 児玉逸雄, 相澤義房, 井上 博ら: 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, for the PIAF investigators: Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
- 3) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al for the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
- 4) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al for 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 Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
- 5) Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al: Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation. Results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1891-9.
- 6) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al for The AFFIRM Investigators: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
- 7) Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, et al: Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation depends on their response to antiarrhythmic therapy. *Circ J* 2004; 68: 729-33.
- 8) Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, et al: Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 653-61.