

特集

アミオダロンによる突然死の予防は可能か

栗田 隆志*

はじめに

アミオダロンは数多ある抗不整脈薬の中で、生命予後改善の効果を持つ数少ない薬剤として使用されてきた。一方、最近の研究によると心臓突然死の予防に関しては、その目的(1次予防あるいは2次予防)や基礎心疾患の違いなどに拘らず、植込み型除細動器(ICD)がアミオダロンなどの抗不整脈薬に比して効果的であると報告されており、薬物治療の限界が示されている。しかしながら、抗不整脈薬には発作頻度を減じるという捨てがたい効能があるのも事実である。本稿では致死的心室性不整脈に対して最も有効な薬物治療と考えられるアミオダロンの効果を1次予防、2次予防に分けて論じてみたい。

アミオダロンとICDの2次的予防効果

突然死あるいは不整脈死のリスクが最も高いのはVTやVF、あるいは心停止の既往を有する患者と考えられる。幸いに初回発作を生き延びた患者が次の発作でも救命される確率が高いとは言えず、2次的な予防が極めて重要となる。

A. 各試験で示された2次予防効果

ICDは薬剤と同様にVT/VF患者に対して広く適用が可能な治療法であるため、薬剤(主にアミオダロン)との優劣を比較するべく、いくつかの無作為割付試験(CASH, CIDS, AVID)が行われた¹⁻³⁾。いずれもICD群における良好な生命予後を示したが、統計学的に有意な差を認めたのはAVIDのみであった。そのため、ConnollyらはこれらAVID, CIDS, CASHのうち解析基準(ICDまたはアミオダロンを使用した症例)に合致する合計1866名(ICD患者

群934名、アミオダロン群932名)を抽出し、メタ解析を行った⁴⁾。彼らによるとICDはアミオダロンに比して6年間で27%の相対死亡率を減少させるとしている。

それでは、2次予防に関してアミオダロンの役割は否定されたのであろうか？先のメタ解析によると左室駆出率が35%以下の患者群においてはICDの効果が明らかに勝っているものの、35%を越えるものについてはアミオダロンとの間に生命予後の有意な差は認められていない(図1A, B)。したがって、VT, VFを有するが心機能が良好な患者群においてはアミオダロンでも理論的には十分であると結論できる。しかしながら、このようなデータがあるにも拘らず、器質的心疾患に伴う心室頻拍に対してはその心機能を問わずICDをクラスIの適応とする趨勢にある。植込み手技の簡便化による適応の拡大、薬剤治療のみで突然死した際の社会的問題(医師への責任追及)などがその背景に存在する。さらに我が国の新しい保険制度下では入院期間の短縮が強く奨励されており、薬剤評価に要する入院期間の延長(2~4週間)を許容し難い事情がICDへ向かう潮流に一層の拍車をかけている。

B. ICDの限界と抗不整脈薬との併用

既述のごとくICDは薬剤よりも概ね有効な治療法ではあるが、発作を予防できないという限界を有している。また、ICDの電気治療では時に、意識下での電気ショック通電が必要となり、誤作動の問題も解決されていない。さらに、ICDを適応したとしても年間1~2%の症例において突然死が発生し、その多くはICDが一旦VT, VFを停止させてもまたすぐに再発を繰り返すelectrical stormに起因するとされている⁴⁾。

このようなICDの限界を補う目的として抗不整

*国立循環器病センター心臓血管内科

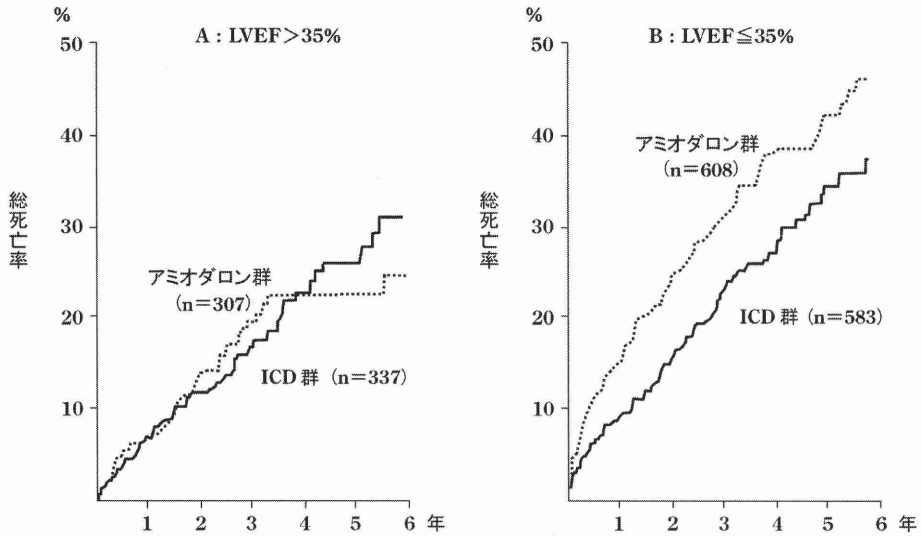


図1 AVID, CIDS, CASH のメタ解析における心機能別の予後

左室駆出率(EF)が35%以下の群においてICDは薬剤治療に比して患者の生命予後を改善させているが(B), 35%を超える群では明らかな差が認められない(A). 心機能の低下した患者に心室性不整脈が発生した場合、より重症化しやすいため、ICDの効果が顕在化したと考えられている。(文献4より引用)

脈薬とICDの併用がひとつのオプションとして考えられる。現在までの臨床研究でICDと併用して好ましい結果が得られている薬剤はIII群薬のd,l-Sotalolとアミオダロンである。

1. d,l-ソタロールの併用

PacificoらはVT/VFの既往を有する患者をICD単独治療(151名)とICDとd,l-ソタロールの併用を行う群(151名)に無作為に分類し、経過を観察したところ、同薬剤の併用群において死亡と的確な初回ショックを合わせたイベントの発生率が48%も削減されたと述べている⁵⁾。また、Kuhlkampらは比較的少数のVT/VF症例(合計93名)において同様の検討を行い、d,l-ソタロールによって39%のリスク削減を報告している⁶⁾。

2. アミオダロンの併用

我が国で最も頻用されているアミオダロンとICDとの併用の効果についてはOPTIC studyによって初めて検討された⁷⁾。この試験ではICD適応症例(合計412名、72%の患者が2次予防目的)が、β遮断薬単独投与群(138名)、アミオダロン+β遮断薬投与群(140名)、d,l-ソタロール単独投与群(134名)の3群に無作為に割り付けられた。ICDからの初回作動をエンドポイントに臨床経過を観察され、図2に示す如く、アミオダロン+β遮断薬投与群、d,l-ソタロール単独投与群、β遮断薬単独投

与群の順に作動率が低く、アミオダロンとβ遮断薬の併用効果が優れていることが示された。また、24時間以内に2回以上の作動を経験した症例はβ遮断薬群の10.3%に認められたが、d,l-ソタロール単独群では2.3%、アミオダロン+β遮断薬群では1.4%と低く、頻回作動やelectrical stormの予防にも有用である可能性が示唆されている。一方、各々の群における薬剤の中止はβ遮断薬の5.3%、アミオダロンの18.2%、d,l-ソタロールの23.5%に認められており、III群薬の副作用発生が高率である可能性が示唆されている。さらに、12例の死亡例の内、6名がアミオダロン、4例がd,l-ソタロール群であり、生命予後の改善にIII群の薬剤が必ずしも寄与しないことも示されている。

また、永井らはICDとアミオダロンの併用を行うと、主に心房細動発作の予防効果により、ICDの的不確作動が有意に予防されると報告しており⁸⁾、患者のQOLの改善に寄与する可能性が指摘されている。

我が国においては日本心電学会が主催するNIPPON studyが企画され、06年4月から遂行されている⁹⁾。この試験では器質的心疾患に起因するVT/VF患者がICD単独群とICDとアミオダロンの併用群に無作為に振り分けられ、ICDの的確作動を1次エンドポイントとしてアミオダロンの効果

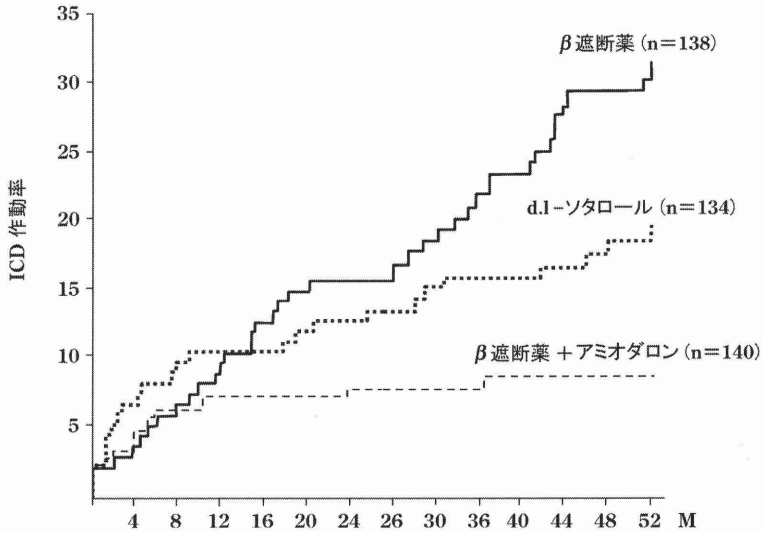


図2 OPTICによるアミオダロンのICD作動抑制効果

ICDの初回作動率を示す。アミオダロン+β遮断薬投与群、d.l-ソタロール単独投与群、β遮断薬単独投与群の順に作動率が低く(β遮断薬単独投与群の作動率はアミオダロン+β遮断薬投与群の約4倍)、アミオダロンとβ遮断薬の併用効果が優れていることが示された。(文献7より引用)

が検討される。ICDに関しては我が国で初めての大規模試験であり、欧米と患者背景が大きく異なる日本において、どのような結果がもたらされるか大変興味深い。

3. ICDと薬剤の併用の実際

これまでのエビデンスに依拠すると、ICDにアミオダロンやd.l-ソタロールを併用することによって得られる効果は作動回数の抑制によるQOLの改善であり、生命予後の改善までは期待できない。したがって、ICD植え込み前やICD適応後にVT/VFを比較的頻回に(例えば1/月以上)認める症例に薬物治療の併用を考慮すべきである。第一選択薬としてはエビデンスの多いアミオダロンが良いが、ICDの除細動閾値が高い(20J以上)場合は同閾値の低下作用があるd.l-ソタロールが望ましい。

ICDとアミオダロンの1次的予防効果

A. アミオダロンを用いた大規模試験：EMIAT, CAMIAT, CHF-STAT, ATMA^{10~12)}

これまでアミオダロンの1次予防に関してはCAMIAT, EMIAT, CHF-STATなど数多くの前向き大規模試験が行われたが、いずれも単独では統計学的に明らかな総死亡率の改善を確認するに至らなかった。そこで13の前向き試験のデータを用いたメタ解析が行われ(Amiodarone Trials Meta-

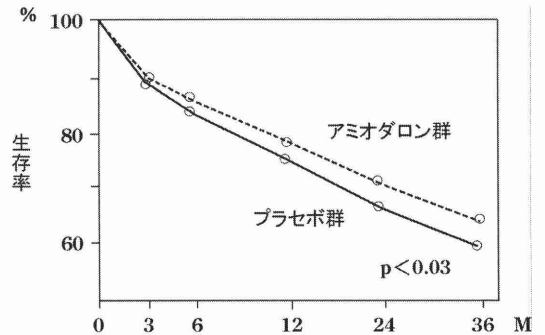


図3 Amiodarone Trials Meta-analysis (ATMA)の結果

1次予防を目的としたアミオダロンの効果を示す。アミオダロンは対象群に比して総死亡率を13%減少させ、その改善効果は統計学的に有意なものであったが、残念ながらその程度は決して高いものとはいえない。(文献13より引用)

Analysis, ATMA), アミオダロンの有効性を確認した⁵⁾。図3はその結果を示すものであるが、アミオダロンは対象群に比して総死亡率を13%減少させ、その効果は統計学的に有意なものであった。一人の患者を救命するために何人の患者を治療すればよいかというNNT(Number Needed to be Treated)をATMAについて計算すると71.0という数字になる。これは71人の患者に対して2年間アミオダロンを投与し続けて、ようやく一人救命できる程度

の効果であることを示しており、同薬剤の効果はそれほど強力ではないことがわかる。ただし、これらの試験で示されたアミオダロンの限界は無差別的に投与された結果であり、例えば Holter 心電図によって多発する PVC や非持続性 VT を減じる効果や、電気生理学的検査で持続性 VT/VF の誘発を抑制する効果が確認されていれば、同薬剤の SCD 予防効果はもっと高いかもしれない。

また、以下にも述べるが、最近明らかになった心不全患者を対象とした SCD-HeFT 試験においてもアミオダロンの好ましい効果は確認されなかった。

しかし、これは転じて言うと、アミオダロンは少なくとも生命予後を悪化させることはない訳で、低心機能患者の PVC に伴う症状を取る目的として使用されれば、その意義は高い。

B. ICD を用いた大規模試験

欧米を中心として、これまで MADIT, MADIT-II, DEFINITE, SCDHeFT などの ICD を用いた臨床試

験が行われ、ICD は心機能が低下した患者群に対して 1 次予防的に使用されても生命予後を改善させることが示された¹⁴⁻¹⁷⁾。これらの試験の中で唯一、アミオダロンとの比較をした SCDHeFT 試験について解説する。

この試験は虚血、非虚血の双方による心不全患者を登録した最大規模の 1 次予防前向き無作為割付試験である。主な登録基準は、① 3 ヶ月以上の心不全歴を有する、② ACE 阻害薬、β 遮断薬による心不全治療を受けている、③ LVEF ≤ 35%、④ NYHA 心機能分類の II～III に属する、の 4 つであり、NSVT や PVC 多発など不整脈に関する条件は除外された。合計 1676 名がプラセボ群、アミオダロン群、ICD 群の 3 つに無作為に均等割付され、予後が追跡された。図 4A は 3 群間での総死亡率を比較した予後曲線であるが、ICD 群の死亡率が最終的にはプラセボ群に比して有意に低下した(相対危険回避率 23%)。一方、プラセボ群とアミオダロ

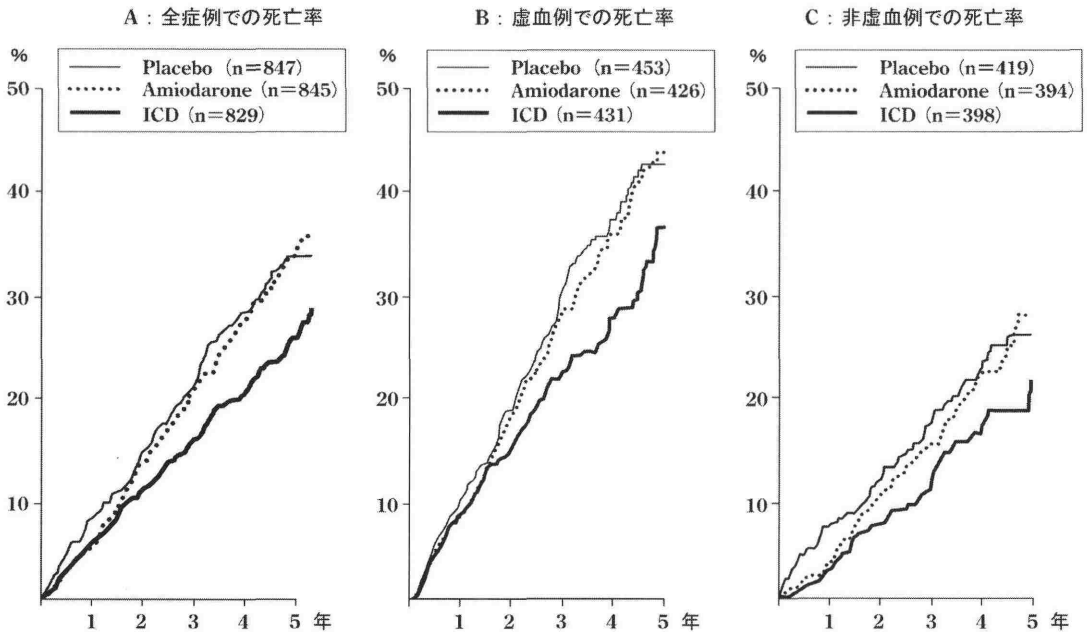


図4 非虚血性、虚血性心筋症患者に対する ICD の 1 次予防効果を確認した SCDHeFT の結果

- A: 全症例で観察した ICD 群、アミオダロン群、プラセボ群での総死亡率の比較。ICD 群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率(23%)を呈していた。プラセボ群とアミオダロン群との間には差がなかった。
- B: 虚血症例で観察した ICD 群、アミオダロン群、プラセボ群での総死亡率の比較。虚血症例は非虚血症例に比して全ての群で死亡率が高いが、全体で見た結果と同様に ICD 群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率を呈していた。
- C: 非虚血症例で観察した ICD 群、アミオダロン群、プラセボ群での総死亡率の比較。非虚血症例は虚血症例に比して全ての群で死亡率が低い、全体で見た結果と同様に ICD 群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率を呈していた。(文献 17 より引用)

ン群との間には差がなく、残念ながら同薬剤の1次予防効果は示されなかった。基礎疾患別での観察では非虚血性、虚血性に拘らずICDの効果が同等に示された(図4B, C)。先に述べたNNTをこの試験において計算してみると13.8という数字になる。つまり14名の患者にICDを適応すると一人救命できることになる。ICDは高価な医療器械であり、手術費などを含めると一人救命するために約1億円を費やす。つまりICDの1次予防に関しては費用対効果度が決して高いとは言えず、今後はいかにハイリスク群を選別し、ICDをより有効に活用するかという点が問われることになる。

文 献

- 1) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
- 2) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. [comment]. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
- 3) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
- 4) Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
- 5) Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, et al: Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.
- 6) Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L: Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 46-52.
- 7) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al: Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165-71.
- 8) 永井啓行, 里見和浩, 栗田隆志, 佐藤由里子, 北村聡子, 田中耕史ら: ICD 不適切作動に対するアミオダロンの有用性 (suppl). *Progress in Medicine* 2006; 26: 1444-7.
- 9) Kurita T, Mitamura H, Aizawa Y, Nitta T, Aonuma K, Tsuboi N, et al (Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity [NIPPON] Investigators): Japanese randomized trial for investigation of a combined therapy of amiodarone and implantable cardioverter defibrillator in patients with ventricular tachycardia and fibrillation: the Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity study design. *Circ J* 2006; 70: 316-20.
- 10) Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
- 11) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
- 12) Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
- 13) Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
- 14) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
- 15) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
- 16) Kadish A, Dyer A, et al: Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
- 17) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al: the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.