

心房細動患者における心血管病の予防 —いつ、どのように治療するか



司会 堀 正二
(大阪府立成人病センター)



山下 武志
(財団法人心臓血管研究所)



Jean-Yves Le Heuzey
(Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)

(2009年9月2日, バルセロナ)

高齢化社会と心房細動

堀 現在、日本では急速な社会の高齢化に伴い、心房細動 (AF) 患者が増加し、医療費の増大も含めて社会問題化しています。本日は、どのようにAFの一次予防および二次予防を行い、マネージメントしていけばよいかを議論していきたいと思えます。

Le Heuzey先生、フランスあるいは欧州におけるAFの現状について教えていただけますか。

Le Heuzey フランスも高齢化が急速に進んでおり、他の先進諸国と同様にAFが大きな問題となっています。約4年前、AF治療にかかるコストを調査するCOCAF studyを実施したところ、フランスにおけるAF患者数は75万人で、患者一人あたりのコストは3000ユーロ以上であることがわかりました¹⁾。その内訳は図1のとおりです。これを全EU加盟国に換算すると250億ユー

ロかかっていることとなります。

堀 日本においてはいかがでしょうか。

山下 日本でもAFの有病率は過去10年間で増加しています。日本で実施した調査によると、現在永続性AF患者が約100万人存在することがわかっています²⁾。

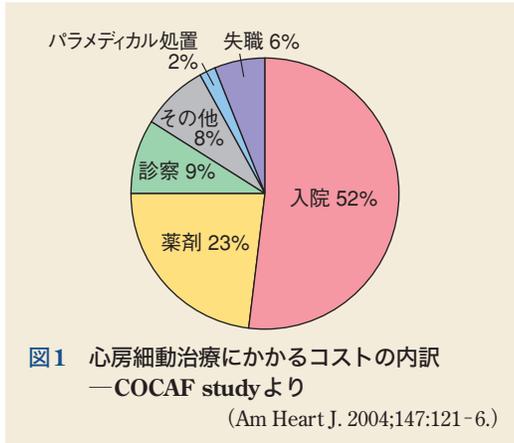
堀 数年前に概数を推定した調査では、高リスクと低リスク患者はほぼ同じくらいの患者数であることが示され、日本のAF人口はおおよそ120～150万人と推定されました。

心房細動の発症に関与する因子

堀 こうした状況に対処するためには、まずAF発症を予防することが重要だと思います。AFの発症においてもっとも強力なリスク因子は年齢です。つぎは高血圧と考えてよいでしょうか。

Le Heuzey 過去20年間に行われた調査や試験

ここに掲載された臨床試験の一部は海外で実施された試験であり、記載薬剤について国内承認外の内容が含まれています。処方にあたっては必ず添付文書をご確認ください。



で、AFの病因として高血圧の占める割合が増加していることが示されました。最近では、AF患者のうち、高血圧が病因となっている患者が約80%にまでなっています。

堀 糖尿病についてはいかがでしょうか。

山下 糖尿病はFramingham Heart StudyでAFのリスク因子であることが判明しています³⁾。そのほかに、2004年の論文でメタボリックシンドロームと肥満がAFのリスク因子であることが報告されています⁴⁾。

堀 慢性腎臓病 (CKD) もAFのリスク因子であることが同定されています⁵⁾。一方で高コレステロール血症はリスク因子とはならないことが報告されています。

Le Heuzey なにがリスク因子で、なにが併存疾患かを区別するのは非常に困難です。たとえば肥満と睡眠時無呼吸症候群などもAF患者に多くみられますが、これらは心血管疾患の病状が不良であることを示すマーカーにすぎない可能性もあります。

堀 AFの発症を予防するためには、病態生理学的因子についても考えなければなりません。心房拡大や心筋線維症がAFのトリガーとなりうるというデータがありますが⁶⁾、もっとも重要な因子はなんでしょうか。

Le Heuzey AFの発症は電気的リモデリングからスタートします。私はこの電気的リモデリングについて長い間、基礎研究を行ってきました。

1986年には、冠動脈バイパス手術時に採取した心房組織サンプルについて微小電極を用いて活動電位持続時間 (APD) と有効不応期 (ERP) について検討した結果を報告しています。AF患者では、APD, ERPが短縮し、さらに基本周期との間に相関がみられなくなっていました⁷⁾。その後、Allessie氏らによってAFにおける電気的リモデリングの役割についての理論が構築され、APDの短縮によって構造的リモデリングや線維症がみられることが明確に証明されました⁸⁾。
山下 AF発症には電気的リモデリングと構造的リモデリングの両方が重要ですね。

心房細動発症予防におけるレニン-アンジオテンシン系抑制薬の位置づけ

堀 リスク因子や病態生理学的因子を踏まえて、AF発症予防のためにはどのような治療が有効だと考えますか。最近では、アップストリーム治療としてレニン-アンジオテンシン (RA) 系の抑制が注目されていますが、そのあたりはいかがでしょうか。

山下 アップストリーム治療において、最初の重要なステップは高リスク患者を見極めることです。AF発症リスクの高い、うつ血性心不全 (CHF) 患者や左室肥大 (LVH) 合併高血圧患者に対しては、LIFEやCHARM試験から、ARBによるAF発症予防作用が示されています (図2, 3)^{9,10)}。しかし、すべての患者において有用であるかどうかは明らかになっていません。CHF患者におけるAF発症率は年間約3%、LVH合併高血圧患者で年間1%です。より低リスクの患者ではAFの発症率はさらに低くなるため、RA系抑制薬の有用性を証明するのは難しいと思います。

堀 Le Heuzey先生はいかがですか。

Le Heuzey 理論的には「RA系の抑制によりAFの発症を予防できる」と考えられますが、有効性に関するエビデンスはまだ十分には得られていません。カナダで行われた後ろ向き研究からは、RA系抑制薬を服用した高血圧患者では、Ca拮抗薬を服用した高血圧患者に比べAF発症率が低

かったというデータが報告されていますが¹¹⁾、前向き研究からも同様の結果が得られるかどうかはわかりません。LIFEやCHARM試験の結果など、ARBがAF予防に有効であることを示唆するデータはいくつかありますが、そのほとんどが大規模臨床試験のpost-hoc解析によるものです。

堀 前向きに検討した試験はないのでしょうか。

Le Heuzey 一次予防に関する試験ではありませんが、電氣的除細動によって洞調律に復した患者を対象とし、アミオダロンとアミオダロン+イルベサルタンのAF再発率を比較した小規模前向き研究があります¹²⁾。その結果、アミオダロン+イルベサルタンは、アミオダロン単独よりもAF再発率を抑制することが示されました(図4)。

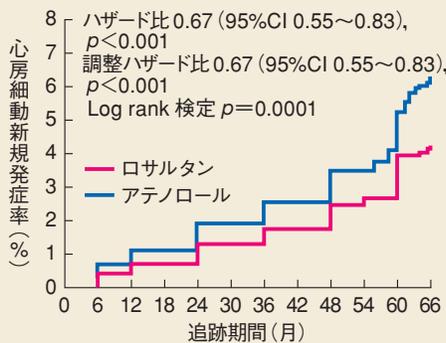
堀 この試験は小規模なものですが、RA系抑制薬によるAFへの有用性に期待のもてる結果といえますね。

心房細動患者の心血管イベントをどのように予防するか

1) AF患者に対する治療戦略

堀 それでは、すでに発作性AFを発症した患者に対する治療に話を移していきたいと思います。Le Heuzey先生はAF患者に対して、どのようなアプローチをされていますか。

Le Heuzey AF患者の治療にあたっては、いくつかの目的があります。それは症状の抑制、QOLの改善、洞調律維持、血栓塞栓症イベントの予防、心不全への進展の阻止、余命の改善などです。これに対し、4つの方向から治療を行います。①症状を抑制し、QOLを向上させるため、抗不整脈治療を行う、②血栓塞栓症イベントを回避するため、抗凝固薬を使用する、③心不全への進展を予防する、④予後を改善するた

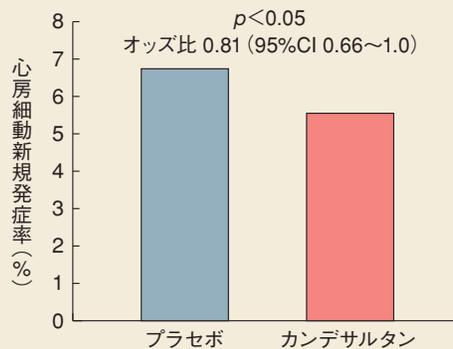


【目的】 左室肥大を有する高血圧患者を対象に、ロサルタンベース治療群とアテノロールベース治療群にランダム割付けし、心血管イベントについて検討したLIFE試験のサブ解析として、心房細動(AF)新規発症への作用を検証。

【対象】 LIFE試験参加者のうち、ベースライン時にAFでない8,851例が対象。

【結果】 ロサルタンベース治療群(150例[6.8%/1000人・年])ではアテノロールベース治療群(221例[10.1%/1000人・年])に比し、有意にAF発症率が低かった(ハザード比 0.67, 95%CI 0.55~0.83, $p < 0.001$)。

図2 心房細動新規発症率—LIFE試験
(J Am Coll Cardiol. 2005;45:712-9.)



【目的】 4週間以上の症候性心不全(NYHA II~IV度)を対象に、カンデサルタン群とプラセボ群にランダム割付けし、死亡率および合併症の発症について検討したCHARM試験のサブ解析として、カンデサルタンによる心房細動(AF)新規発症への作用を検証。

【対象】 CHARM試験参加者のうち、ベースライン時にAFでない6,379例が対象。

【結果】 カンデサルタン群(177例[5.5%])ではプラセボ群(215例[6.74%])に比し、有意にAF発症率が低かった(オッズ比 0.812, 95%CI 0.662~0.998, $p = 0.048$)。

図3 心房細動新規発症率—CHARM試験
(Am Heart J. 2006;152:86-92.)

め、あらゆる薬剤を使用する。

山下 私も Le Heuzy 先生の治療戦略には賛成です。

堀 とても明瞭な戦略ですね。

2) リズムコントロールかレートコントロールか

堀 最初にあげられた抗不整脈治療に関して、リズムコントロールとレートコントロールのどちらを行うか、という問題があると思います。山下先生は、この問題について検証した J-RHYTHM 試験の事務局を担当されていました。試験概要を簡単に紹介していただけますか。

山下 J-RHYTHM は、AF 患者の薬物治療においてリズムコントロールとレートコントロールのどちらが優れているかを検討することを目的とし、日本で実施された試験です。一次エンドポイント(複合エンドポイント)のうち、ハード

エンドポイント(全死亡、有症候性脳梗塞、全身性塞栓症、大出血、心不全による入院)に関しては、両群に有意差はみられず、「治療法に対する忍容性」に関してのみ、リズムコントロールが優れるという結果でした¹³⁾。これはとても自然なことです。患者は症状を訴えるために医師のもとへやって来るのですから。

Le Heuzy 日本の心臓専門医の第一選択はリズムコントロールですか。

山下 電気生理学の専門家はリズムコントロールを選ぶ傾向にありますが、一般医に関してはほとんどの医師がまず安全性を重視してレートコントロールを選択します。一方で、高齢者においては、いずれの治療も有害事象に関する懸念を伴います。

Le Heuzy AHA2008 (2008年11月)では、発作性AF患者と持続性AF患者を登録した大規模試験 RECORD-AF のベースラインデータが発表されました。欧州では60%の医師がリズムコントロールを選んでいたのに対し、北米では60%がレートコントロールを選んでいたことを知り、大変驚きました。追跡1年後の結果は、今年(2009年)のAHAで、John Camm氏が発表すると思います。

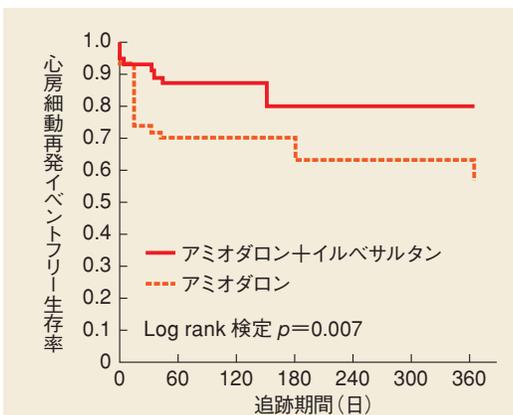
堀 日本では60%の医師がリズムコントロールを選択していました。多くの発作性AF患者が不整脈エピソードについて訴えるため、熟練した心臓専門医は洞調律維持を目指すことが多いですね。

Le Heuzy それは、欧州の傾向により近いですね。

3) 持続性/永続性AFへの進展を予防することはできるのか

堀 では、発作性AF患者において、持続性/永続性AFへの進展を予防するためにはどのようにしたらよいのでしょうか。

Le Heuzy 抗不整脈治療のみでは進展を確実に防ぐのは難しいと思います。残念ながら、永続性AFへの進展を予防する薬剤は今のところ存在しないようです。AF自体の治療、進展に関与



【対象】 持続性心房細動(AF)患者159例。

【方法】 アミオダロン+イルベサルタン群とアミオダロン単独群にランダム割付け。イルベサルタンは血圧コントロールのために、150mg/日を投与(高血圧患者では300mg/日への増量を許可)。アミオダロンは400mg/日を投与。

【結果】 2ヵ月後、アミオダロン+イルベサルタン群はアミオダロン単独群に比し、有意にAF再発イベントフリー生存率が高かった(84.79%、63.16%、 $p=0.008$)。

図4 心房細動再発抑制に対するイルベサルタンの作用

(Circulation. 2002;106:331-6.)

する環境的因子や併存疾患の治療によって、進展を抑制できればと願っています。

発作性AFによって大きな障害を感じる患者がいますが、そのような患者では持続性/永続性AFに進展するとかえって症状が楽になることが知られています。そこで、数年前、フランスの不整脈の専門家が永続性AFを誘発するデバイスを移植することを計画しました。しかしこの計画は完全な失敗に終わりました。患者のなかには発作性AFが残り、持続性AFに移行させられなかった者もいました。発作性AFから持続性/永続性AFへの進展については、まだわかっていないことがたくさんあるのだと思います。

かつて、進展予防のために、I群抗不整脈薬を使用したことがあります。これも成功しませんでした。先ほど、AFの病態生理学的因子としてAPDの短縮に言及しましたが、これらのことが今後の研究の手がかりになるのかもしれませんが。

堀 RA系抑制薬についてはいかがでしょうか。
山下 AF既往例を対象にAFの再発および進展に対するARBの効果を検討したGISSI-AF試験があります¹⁴⁾。この試験では、バルサルタンによる進展抑制効果を証明することはできませんでした。しかし、持続性/永続性AFへの進展予防には、早期の介入が非常に重要だと思います。GISSI-AF試験の対象者の80%が除細動の実施歴を有する患者です。それではARBによるアップストリーム治療の効果をみるには遅すぎたのだと思います。その一方で、AFエピソードが1年間みられないような最初期の患者も含まれていました。試験実施においても持続性/永続性AFへの進展リスクが高い患者を選択することが重要かもしれません。

臨床においては、まず高血圧や糖尿病、CHFのような併存疾患のマネジメントを行っていますが、そのつぎのステップ、つまり持続性/永続性AFへの進展予防に関するエビデンスが揃っていません。RA系抑制薬は早期介入法として期待される治療だと思います。そこで、現在、J-RHYTHM-II試験を実施しています。この試験では、高血圧を合併する発作性AF患者を対象に、

カンデサルタンあるいはアムロジピンを投与し、AF発作回数を電話伝送モニタリングを用いて評価しています。1年後にはこの結果がわかると思います。

堀 いったん構造的なりモデリングが生じると、元に戻すのは非常に困難です。そのためには早期介入が重要ということですね。

4) AF患者の脳卒中予防における新たな展開

堀 ここまでAFの発症予防、あるいは進展予防に関するお話を聞いてきましたが、Le Heuzey先生もおっしゃっていたように、AF治療のもう一つの重要なターゲットとして、心血管イベントの予防があると思います。とくに、AF患者では脳卒中の抑制が重視されていると思います。

脳卒中高リスクAF患者を対象に、ACTIVE WやACTIVE A試験など、抗血小板薬の有用性を検討する試験も行われましたが、フランスでは、AF患者の脳卒中予防に対し、アスピリンあるいはクロピドグレルなども使われていますか。

Le Heuzey 最近、このトピックに関して心臓専門医と一般臨床医を対象とした調査を行いました。その結果、約80%の患者に抗凝固薬が投与されており、抗血小板薬は非常に少数であることがわかりました¹⁵⁾。抗血小板薬としては主にアスピリンが使われており、クロピドグレルはあまり使用されていません。また、フランスでもっとも多く処方されているビタミンK (VK)拮抗薬はワルファリンではなく、fluidione*です。ワルファリン同様、モニターが必要な薬剤です。

堀 どのくらいの頻度でINRをモニターしていますか。

Le Heuzey 調査の結果から、VK拮抗薬治療はほとんど心臓専門医が開始し、その後、一般臨床医が月1回、心臓専門医が半年に1回の頻度でモニターしていることがわかりました。

堀 INRのコントロールはうまくいっているのでしょうか。

* 本邦未承認

Le Heuzey いいえ、そうは思いません。ACTIVE W試験では、各国のINRモニタリングコントロールの様子を比較したデータがありますが、フランスはほぼ中間に位置していました。

堀 実地臨床ではさらにINRコントロールは難しくなります。われわれは長い間ワルファリン(VK拮抗薬)に代わる薬剤の登場を待ち望んでいました。ESC2009で発表されたRE-LY試験では、直接トロンビン阻害薬dabigatran*の優れた効果が証明され、安全性についても大きな問題は示されませんでした¹⁶⁾。今後、直接トロンビン阻害薬がVK拮抗薬に代わる治療となるかもしれません。

Le Heuzey この先、直接トロンビン阻害薬が抗凝固薬の代替治療薬となるのは明らかです。私はRE-LY試験のsteering committeeのメンバーですが、今回の結果はとて素晴らしいものだったと思います。

5) AF患者における心不全予防/治療の重要性

堀 もう一つの治療ターゲットとして、Le Heuzey先生も心不全をあげていましたが、ACTIVE I試験では、イルベサルタンは脳卒中高リスクAF患者において、心不全による入院を減少させることが示されました(試験概要参照)。Le Heuzey先生はACTIVEプログラムのインベスティゲータのメンバーですが、「心不全による入院」をエンドポイントに含めた背景を教えてくださいませんか。

Le Heuzey ACTIVE I試験はファクトリアルデザインで行われたため、他のAF関連の試験のようにAF再発を検討対象とはしておらず、イベントをみていることが特徴の一つです。試験をデザインした時点で、「心不全による入院」が重要な問題か、二次エンドポイントに設定すべきかが議論されました。心不全への進展は永続性AF患者、とくに高齢患者にとって重要なポイントですので、最終的に二次エンドポイントに設定

* 本邦未承認

ACTIVE I 試験概要

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events

【目的】 脳卒中高リスク心房細動(AF)患者を対象に、心血管イベントの予防に取り組む3試験(ACTIVE W, ACTIVE A, ACTIVE I)で構成されるプログラムの一つ。ARBイルベサルタンを用いて、AF患者の脳心血管アウトカムを改善できるかを検討。

一次エンドポイントは「脳卒中+心筋梗塞+血管死」、**「脳卒中+心筋梗塞+血管死+心不全による入院」**の二つ。二次エンドポイントは「脳卒中」、「心筋梗塞」、「血管死」、「心不全による入院」。

【方法】 脳卒中危険因子*を1個以上有するAF患者のうち、収縮期血圧>110 mmHgでARB未投与の患者9,016例を、イルベサルタン群とプラセボ群にランダム割付けし、平均4.1年間追跡。

*75歳以上、高血圧、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往、左室駆出率45%未満、末梢性動脈疾患、55~74歳で冠動脈疾患あるいは糖尿病を有する。

【結果】 登録時からの血圧変化は、イルベサルタン群 -6.84/-4.51 mmHg、プラセボ群 -3.93/-2.63 mmHgで、群間差は約3/2 mmHg。

一次エンドポイント「脳卒中+心筋梗塞+血管死」の年間発生率は、両群ともに5.4%で、観察期間中のイベント発生率の推移はほぼ同一であった(ハザード比[HR] 0.99, 95%信頼区間[CI] 0.91~1.08, $p=0.846$)。もう一つの一次エンドポイント「脳卒中+心筋梗塞+血管死+心不全による入院」の年間発生率は、イルベサルタン群7.3% vs プラセボ群7.7%で、イルベサルタン群のほうが少なかったが、その差は有意ではなかった(HR 0.94, 95%CI 0.87~1.02, $p=0.122$)。

二次エンドポイントのうち、「心不全による入院」について、イルベサルタンによる有意な低下がみられた(2.7%/年 vs 3.2%/年, HR 0.86, 95%CI 0.76~0.98, $p=0.018$)。

(ESC2009発表より)

されたことについては理解できます。脳卒中は患者の予後に重大な影響を与えるイベントですが、イベント数に関していえば、心不全による入院のほうがずっと多く、身近な問題です。

堀 拡張性心不全患者を対象として、イルベサルタンによる心血管疾患抑制作用を検討したI-PRESERVE試験では、イルベサルタンの上乗せ効果を示すことはできませんでした¹⁷⁾。しかし、ACTIVE I試験からは、AF患者においてARBを用いた治療が心不全予防に有用であることを示唆する結果が得られました。ACTIVE I試験では、全患者の左室駆出率を測定してはいませんが、AFや高血圧を合併した高齢の患者を対象としているため、拡張性心不全の患者も多く含まれることが推測できます。これは重要なメッセージではないでしょうか。

Le Heuzey そういう仮説は考えられるかもしれませんが。われわれはARBが使いやすいという感覚をもっていますし、ACTIVE I試験の結果をみても、有害事象のリスクが低いことがわかります。ARBが興味深いアプローチであるという間接的なエビデンスもあります。しかし、ACTIVE I試験の一次エンドポイントにおいて有効性を証明することができませんでしたので、エビデンスとしては弱く、たとえばガイドラインで他の薬剤よりも上位に位置づけることは難しいと思います。

AF患者の症状、QOL、血栓塞栓症イベント、心不全に総合的に取り組む際、治療薬の一つとしてイルベサルタンを投与するのはよいかもしれません。

堀 ARBが有効であることを明確に示すさらなる研究が必要ですね。

今後の心房細動治療に期待すること

堀 最後になりますが、AFマネージメントについて、今後の方向性、課題について、一言ずつコメントをいただけますか。

Le Heuzey われわれは、患者のすべての併存疾患を考慮しながら治療を行う必要があります

ので、電気生理学専門医、不整脈専門医といった個々の専門家による治療よりも、統合的な治療を考えることが重要になってくると思います。

デバイスに関しては、アブレーションの手技が向上し、病巣の拡大を抑制するためにより早期に施術されるようになるでしょう。しかし、心疾患を伴う高齢患者ではアブレーションは適応になりませんので、新たなカテーテルの開発や、他のエネルギー源といった治療の発展もあると思います。また、無症候性エピソードや、発作性AFから持続性AFへの移行についてより詳しいデータを得ることができるloop recorderや植え込み型ホルター心電図などのデバイスにもとても関心があります。

山下 私もまったく同じ考え方ですが、「AFは単なる疾患というよりむしろ症候群」と考えて治療にあたる必要があるでしょう。その意味で、「心不全」に近い概念になりつつあるのではないのでしょうか。

堀 本日は、とても有意義なディスカッションをしていただき、多くのことが学べたと思います。どうもありがとうございました。

文 献

- 1) Le Heuzey JY, et al. Am Heart J. 2004;147:121-6.
- 2) Inoue H, et al. Int J Cardiol. 2009;137:102-7.
- 3) Benjamin EJ, et al. JAMA. 1994;271:840-4.
- 4) Wang TJ, et al. JAMA. 2004;292:2471-7.
- 5) Iguchi Y, et al. Circ J. 2008;72:909-13.
- 6) Aimé-Sempé C, et al. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1577-86.
- 7) Boutjdir M, et al. Pacing Clin Electrophysiol. 1986;9:1095-100.
- 8) Wijffels MC, et al. Circulation. 1995;92:1954-68.
- 9) Wachtell K, et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:712-9.
- 10) Ducharme A, et al. Am Heart J. 2006;152:86-92.
- 11) L'Allier PL, et al. J Am Coll Cardiol. 2004;44:159-64.
- 12) Madrid AH, et al. Circulation. 2002;106:331-6.
- 13) Ogawa S, et al. Circ J. 2009;73:242-8.
- 14) The GISSI-AF Investigators. N Engl J Med. 2009;360:1606-18.
- 15) Nieuwlaat R, et al. Eur Heart J. 2005;26:2422-34.
- 16) Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009; 361:1139-51.
- 17) Massie BM, et al. N Engl J Med. 2008;359:2456-67.