



Late-Breaking Clinical Trials I 402-6

発作性心房細動に対する肺静脈円周アブレーションと抗不整脈薬治療を比較した無作為化比較試験: The Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (APAF) 試験

A Controlled Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Curing Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (APAF) Trial

Carlo Pappone

San Raffaele University Hospital, Milan, Italy; On behalf of APAF Trial Group



期待される肺静脈円周アブレーション法による心房細動の根治的治療

心房細動は全世界で500万人以上が罹患しているとされ、日常診療で最もよくみられる不整脈である。さらに、心房細動患者は血栓を生じ、心原性脳梗塞など脳血管イベントのリスクが高いこと、また拡張障害をもたらす心不全のリスクも高めることも知られている。

心房細動の治療には、通常、アミオダロン、フレカイニド、ソタロールなどの抗不整脈薬が用いられているが、その臨床効果は未だ満足できるものではない。また、薬物療法が奏効しても、催不整脈作用や心外性

副作用により、治療継続が困難な場合も多くみられる。そこで、カテーテル・アブレーションによる心房細動の根治的治療が望まれてきた。とくに、本試験を行ったイタリアのDr. Carlo Papponeは、フランスのDr. Michel Haissaguerreとならぶ不整脈に対するカテーテル・アブレーションの先駆者であり、現在の心房細動に対するアブレーションの進歩を担ってきたといっても過言ではない。Dr. Papponeは左房と肺静脈の間の電氣的進入部位を断つために、肺静脈を円周状に連続的にアブレーションする解剖学的アプローチ、すなわち「肺静脈円周アブレーション法」を提唱してきた。

ACC.06最初のLate-Breaking Clinical Trialsの口火をきいたDr. Papponeのプレゼンテーションには、3,000人以上の聴衆が会場であるHall A2に押しかけた。

表1 患者背景

	肺静脈円周アブレーション群 (n=99)	薬物療法群 (n=99)	p 値
年齢 (歳)	55 ± 10	57 ± 10	0.24
性別 (M/F)	69/30	64/35	0.54
心房細動発生件数/年 (n)	52 ± 84	30 ± 56	0.05
心房細動発症期間 (年)	6 ± 4	6 ± 6	0.81
左心房直径 (mm)	40 ± 6	38 ± 6	0.25
糖尿病 (%)	5.1	4	1.00
高コレステロール血症 (%)	17	21	0.59
高血圧症 (%)	56	57	1.00
左室駆出率 (%)	60 ± 8	61 ± 6	0.49
基礎心疾患			
冠動脈疾患 (%)	2	2	
心臓弁膜症 (%)	3	1	0.22
先天性心疾患 (%)	2	1	
無効な抗不整脈薬数 (n)	2 ± 1	2 ± 1	0.63
除細動実施件数 (n)	2 ± 1	2 ± 1	0.87

薬物療法とカテーテル・アブレーションの効果を比較した初めての無作為化比較試験

すでに Dr. Pappone らは、心房細動患者 1,171 例を対象として、肺静脈円周アブレーション法と薬物療法を比較した試験を行い、肺静脈円周アブレーション法が薬物療法よりも優れていることを報告している (Pappone C, et al., *JACC* 2003; 42: 185-197)。この試験では両治療法の選択が医師の勧めや、患者自身の判断に基づいてなされ、その結果、アブレーション群での心房細動再発リスクは薬物療法群の 3 分の 1 未満であったと報告された。しかしながら、アブレーション群で、①不整脈歴、②投与薬剤数、③入院歴などが多い傾向がみられ、患者背景が同一とはいえなかった。このためアブレーションと薬物療法の有効性を比較したエビデンスを得るために、 проспекティブな無作為化比較試験が求められていた。Dr. Pappone は、「APAF 試験は、心房細動治療においてカテーテル・アブレーションと薬物療法の真の効果を比較するに値する、試験デザインと十分なパワーをもった初めての無作為化比較試験である」と誇らしげに語った。

アブレーション群は薬物療法群に比べ心房性不整脈の再発抑制効果で優る

APAF 試験では、6 ヶ月以上にわたり 1 ヶ月あたり 2 回以上の心房細動発作を経験した 198 例の心房細動患者が登録され、肺静脈円周アブレーション法によるアブレーション群に 99 例、アミオダロン、フレカイニド、またはソタロールによる薬物療法群に 99 例が無作為に割り付けられた。患者背景には両群で差はみられなかった (表 1)。心房細動の再発は、無症候性の場合もあるため評価が難しいとされるが、電話回線を用いた心電図モニター法により毎日不整脈の発生の有無が確認された。プライマリ・エンドポイントは、心房細動のみならず心房性不整脈の再発がないこととされた。セカンダリ・エンドポイントとして、有害事象、左室リモデリングなどが評価された。

198 例のうち、最低でも 9 ヶ月以上の追跡期間のある各群 75 例、合計 150 例について解析が行われた。その結果、肺静脈円周アブレーション群で心房性不整脈の再発抑制率は有意に高く (図 1)、心房細動に対するカテーテル・アブレーションの臨床的有効性が示された。追跡期間中の心房性不整脈再発抑

図 1 心房性不整脈再発抑制率

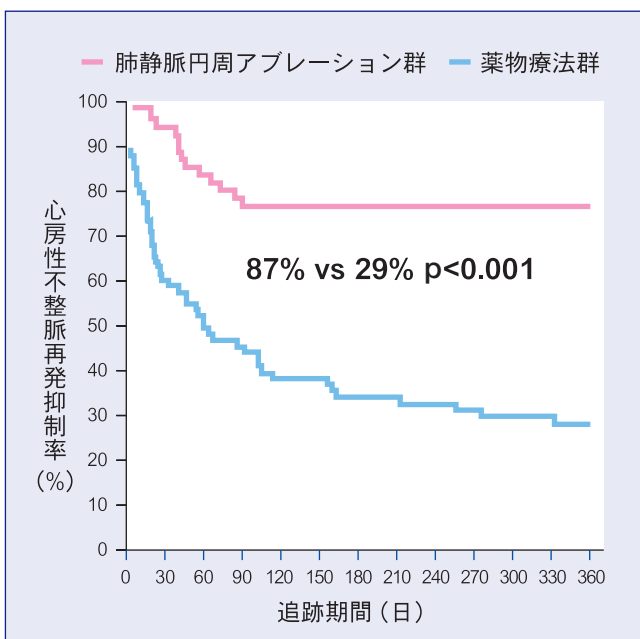
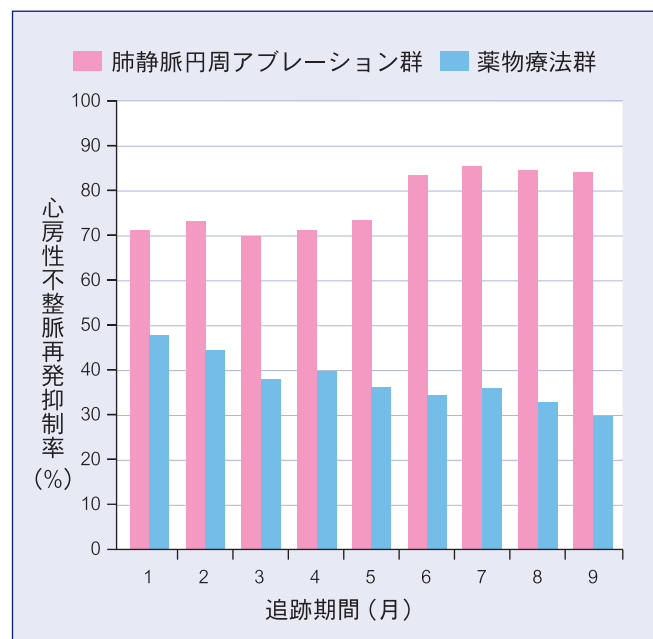


図 2 心房性不整脈再発抑制率



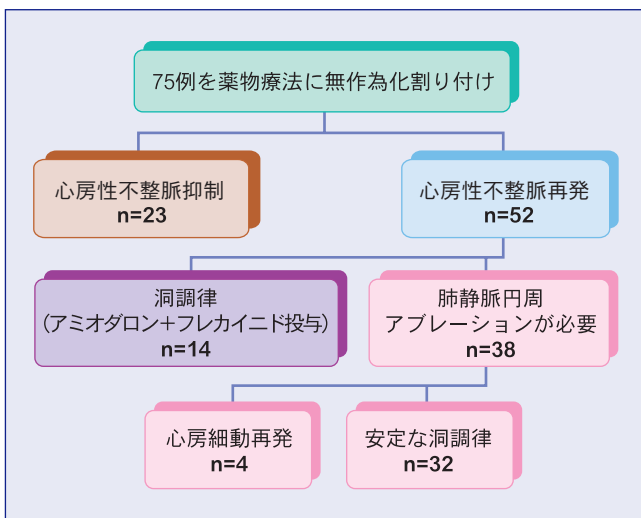
制率の推移を比較すると、肺静脈円周アブレーション群では高い再発抑制効果を維持するのに対し、薬物療法群では肺静脈円周アブレーション群に比べ低い再発抑制効果が認められた(図2)。

薬物療法群では、75例中52例にクロスオーバーして肺静脈円周アブレーションが施行され(図3)、その結果、クロスオーバーした群においても最終的には高い心房性不整脈の再発抑制効果が達成され、心房細動に対するカテーテル・アブレーションの有効性が裏づけられた(図4)。

アブレーション群では合併症の発生率も低い

有害事象の評価に関しては、肺静脈円周アブレーション群でTIA発作が1例、心臓水の貯留が1例の2例のみで致命的なものはないという成績が報告された。それに対し、薬物療法群では甲状腺障害が6例、催不整脈作用が2例、性機能障害が11例に認められた。Dr. Pappone ならではの低い合併症発症率の成績であり、発表後の質疑においても、心房細動へのアブレーション治療は術者の技量に大きく依存することを強調していたのが印象的であった。

図3 薬物療法群のクロスオーバー

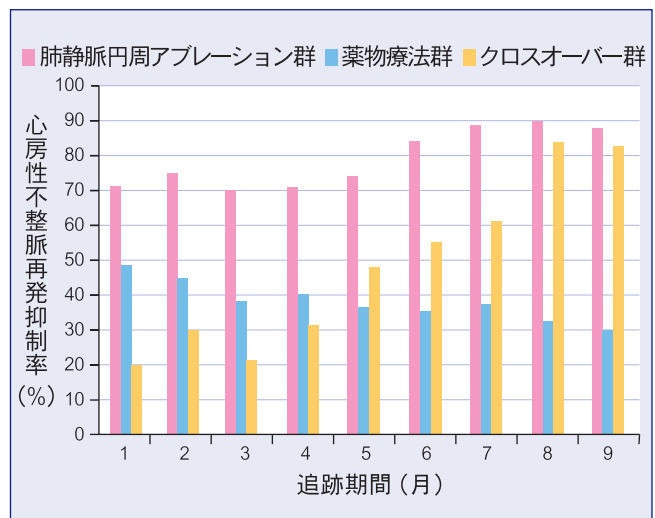


アブレーションの技術や器具の進歩にも一層の期待

最近では、広範囲に肺静脈を隔離し、左房の線状アブレーションを加える方法が行われ高い有効性を示しているが、左房線状アブレーション後に心房食道瘻をきたし、死亡した例が報告された(Pappone C, et al., *Circulation* 2004;109: 2724-2726)。この方法は確かに高い有効性を示すが、合併症もあり、安全性にはまだ問題があるともいわれる。また海外では使用可能なクールチップ・カテーテルが日本では使用できないなど、本邦ではデバイスの認可にともなう問題も存在する。

今回の発表は、発作性心房細動の患者を対象にしたものであるが、Dr. Pappone らのグループから、2006年3月2日の *New England Journal of Medicine* 誌 (Oral H, et al., *N Engl J Med* 2006; 354: 934-941) に、肺静脈円周アブレーションが慢性心房細動の治療として、長期的な有効性が示されたとの結果が報告されている。心房細動に対するアブレーション治療は、現在も発展途上にあり、今後も技術や器具の進歩により治療効果の向上が期待される。また、適応を明確にすること、術者に神業的な技量を要求するのではなく、一定の技量があれば安全にしかも確実にアブレーションできるようになることも普及には大切と思われた。

図4 クロスオーバー後の心房性不整脈再発抑制率



(1) Legal Notice

TTMed-Cardiovascular Diseases 日本語版における、第 55 回米国心臓学会議 (55th American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 'ACC.06') 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. 第一製薬株式会社によって支援されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
 2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
 3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 55 回米国心臓学会議 (ACC.06) において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国心臓学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
 4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメント及びグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正及び変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
 5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれらに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
 6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
 7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
 8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判する。
1. Access and use of the Express Reports, an educational service sponsored by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
 2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
 3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of ACC.06. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American College of Cardiology.
 4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the program(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
 5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
 6. The Express Reports are protected by copyright under international law. copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
 7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
 8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.