JHospitalist Network Journal club

新規発症発作性心房細動に対し rhythm controlとrate control どちらが有効か

担当：市立奈良病院　初期研修医　萬代剛司

監修：市立奈良病院　総合診療科　森川暢

市立奈良病院　循環器内科　押田裕喜

症例　70歳男性　心筋梗塞後2日目

【現病歴】脂質異常症（詳細不明）が既往にあり、51歳時より潰瘍性大腸炎治療中の70歳男性。急性発症の胸痛を主訴に救急要請され同日ST上昇型心筋梗塞（前壁）と診断され、左前下行枝に対して経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention:以下PCI）が施行された。

CCU入室数時間経過後よりHR120-150bpm程度の心房細動（Atrial Fibrillation : 以下AF）が出現した。

現症、検査所見

【現症】

BP 93/61 HR 130bpm RR16-20/min $SpO_2$99%(RA) BT36.8℃

心雑音なし、カテ刺入部出血・血腫なし

心電図：HR91 AF 正常軸 poor R progression in V3V4 ST↓in aVr ST↑in V3V4

心エコー：EF は60％前後　明らかな左房径拡大なし　asynergyなし

血液検査：WBC 7430/μL, Hgb 11.3g/dl, PLT 25.7/μL, BUN 8.2mg/dL,

Cre 0.76mg/dL, Na138mEq/L, K 3.8mEq/L, Cl105mEq/L, NT-pro BNP 1882pg/ml

PT 61%, PT(INR)1.28

治療経過①

- 治療効果発現までの時間の考慮に加え、来院時に徐脈傾向（HR 50bpm前後）であったこと、入室後収縮期血圧90mmHgであったことを併せてrate-controlではなくアミオダロンでの加療を実施した。
- 加えて潰瘍性大腸炎が既往にあることから2剤抗凝固療法＆抗凝固療法のtriple therapyを避ける目的でrhythm-controlを選択した

治療経過②

イソゾール4mLで静脈麻酔し、70Jでカルディオバージョン→無効

イソゾール２mL追加し、150Jでカルディオバージョン→無効

その後もAF持続するため、急速静注せずにアミオダロンを投与。

（アミオダロン750mg＋5％ブドウ糖液500mLを33mL/h）

2時間30分後、洞調律に回復

症例の疑問点

新規発症心房細動において

rate-controlとrhythm-controlは

どちらが有効なのか

EBMの5STEP

STEP1　疑問の定式化（PICO）
STEP2　論文の検索
STEP3　論文の批判的吟味
STEP4　治療への適応
STEP5　STEP1-4の見直し

EBMの5STEP

STEP1　疑問の定式化（PICO）
STEP2　論文の検索
STEP3　論文の批判的吟味
STEP4　治療への適応
STEP5　STEP1-4の見直し

臨床的疑問

PICO

P : 心筋梗塞後の初発AF

I : rhythm control

C : rate control

O : 有効性はどうか？

EBMの5STEP

STEP1　疑問の定式化（PICO）
STEP2　論文の検索
STEP3　論文の批判的吟味
STEP4　治療への適応
STEP5　STEP1-4の見直し

論文の検索

PCI後の新規発症発作性心房細動に対してrate-controlとrhythm-controlどちらが有効なのかについてUpToDate、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年）を調べた。

THROMBOEMBOLIC RISK
COMPARATIVE STUDIES
AFFIRM trial
RACE trial
Limitations of trial data
Canadian health care database study
CHOICE OF THERAPY
Preference for rate control
- Newly detected atrial fibrillation
- Very elderly

Preference for rhythm control
- Failure of rate control
- Heart failure
- Younger patients
- Patients early in their natural history

RECOMMENDATIONS OF OTHERS
SOCIETY GUIDELINE LINKS
INFORMATION FOR PATIENTS
SUMMARY AND RECOMMENDATIONS
REFERENCES
GRAPHICS view all
Figures

AFFIRM trial – AFFIRM, the largest trial, randomly assigned 4060 patients with recurrent AF to rate control (using digoxin, beta blocker, and/or calcium channel blocker) and anticoagulation with warfarin or to rhythm control with the most effective antiarrhythmic drug, with the use of warfarin left up to the discretion of the investigator [3]. Patients had to be at least 65 years of age (mean age 70) or have other risk factors for stroke or death and there could be no contraindications to antiarrhythmic or anticoagulation therapy. All patients were initially anticoagulated, but those in the rhythm control arm who maintained sinus rhythm (SR) could be withdrawn from warfarin.

In the rate control arm of the study, the goals were a ventricular rate of 80 beats per min at rest and 110 beats per minute during a six-minute walk test. At five years, 35 percent of patients were in SR (compared to 63 percent with rhythm control), while over 80 percent of those still in AF had "adequate heart rate control." Over 85 percent of patients in the rate control arm were treated with warfarin. Radiofrequency ablation of the atrioventricular node (AV) was required in 105 patients (5 percent) (see "Control of ventricular rate in atrial fibrillation: Nonpharmacologic therapy").

In the rhythm control arm of the study, SR was maintained in 82 and 63 percent of patients at one and five years; only 1 percent underwent nonpharmacologic therapy to maintain rhythm control. The most frequently used initial antiarrhythmic drugs were amiodarone (38 percent) and sotalol (31 percent). By the end of 3.5 years of follow-up, 63 percent of patients had had at least one trial of amiodarone.

Among patients initially assigned to rhythm control, crossover to rate control occurred in 17 and 38 percent of patients at one and five years, primarily due to inability to maintain SR and drug intolerance. In those originally assigned to rate control, the crossover rate to rhythm control was lower at 8 and 15 percent, primarily due to failure to control symptoms due to AF and heart failure.

After a mean follow-up of 3.5 years, the following findings were observed:

- There was a trend toward a decrease in the rate of occurrence of the primary end point (all-cause mortality) with rate control (21.3 versus 23.8 percent, hazard ratio [HR] 0.87, 95% CI 0.75-1.01) (figure 2). There was no difference between the two groups in the incidence of cardiac death, arrhythmic death, or deaths due to ischemic or hemorrhagic stroke [16]. Two prespecified subgroups had a significant reduction in mortality with rate control: those without a history of heart failure (adjusted HR 0.69) and those aged 65 years or older (HR 0.76) [17].
- There was no significant difference in the composite secondary end point of death, ischemic stroke, anoxic encephalopathy, major bleeding, or cardiac arrest.
- There was no significant difference in global functional status or quality of life in the initial report

トピック フィードバック

1. 治療方針の立て方

1.1 心房細動治療（薬物）方針の立て方

心房細動の治療に際し重要なことは，不整脈以外の補正可能な病態の改善を優先することである．すなわち，心機能低下，虚血などがあれば，それらの改善を優先してから抗不整脈薬による治療が必要か否かを考えることが勧められる．

これまで心房細動治療の目標は，洞調律を維持することに向けられてきたが．2000 年以後，欧米から相次いで発表された大規模試験 PIAF [115]，AFFIRM [105]，RACE [116]，STAF [117] の結果，これまでの抗不整脈薬による洞調律維持（洞調律化・再発予防）が心拍数調節に勝るものではないことが示され，抗不整脈薬の使用状況にも大きな影響を与えた [118]．心房細動の管理上，最も注意しなくてはならいことは脳塞栓症（心原性脳梗塞）の合併であり，その発症頻度を低下させるため適切な対応が求められる．

心房細動の治療方針決定に際し，まず初めに抗凝固療法の適応の有無を評価することが勧められる．欧米のガイドライン [119] でも心房細動の洞調律維持か心拍数調節かを選れ [106]，慢性化した症例では心拍数調節と抗凝固療法だけで満足な QOL が得られることも多い．しかし，心房細動で発作が再発するたびに不快な自覚症状で苦しむ例には，心拍数調節がほとんど無力なことは多くの臨床医の実感である．これまで海外で施行された臨床研究 [105,115-117] では発作性心房細動例はほとんど検討されておらず，AFFIRM [105] では 30 %の例が発作性であったが，これらの症例も持続性の例と合わせて解析されている．さらには，洞調律維持に用いる抗不整脈薬の種類や使用ガイドラインも，欧米とわが国では大きく異なっていた．重篤な副作用を持つアミオダロンが AFFIRM [105] の 70 %近い症例で使用されていたことも，洞調律維持治療へのマイナス要因であった可能性を否定できない．欧米のガイドラインではエビデンス重視という観点から，大規模試験で有効性の示されていない薬剤の位置づけは低く，近年，注目されている心房細動の発生機序あるいは病態生理を考慮した薬剤選択に配慮をしていないという問題点もあった．そのため日本独自の『心房細動治療（薬物）ガイドライン』[2] が整備されたという経緯がある．

日本心電学会が主催した J-RHYTHM Study [120] は，不整脈関連でのわが国初の大規模前向き臨床研究で，発作性と持続性心房細動それぞれについて，いずれも無作為に洞調律維持か心拍数調節かに割り付け，洞調律維持群にはわが国のガイドラインに従った抗不整脈薬の使用を推奨し，心拍数調節群では安静時心拍数 60～80 拍 /min を目標に

AFFIRM trialを読んでみた

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347 DECEMBER 5, 2002 NUMBER 23

A COMPARISON OF RATE CONTROL AND RHYTHM CONTROL IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

THE ATRIAL FIBRILLATION FOLLOW-UP INVESTIGATION OF RHYTHM MANAGEMENT (AFFIRM) INVESTIGATORS*

EBMの5STEP

STEP1　疑問の定式化（PICO）
STEP2　論文の検索
STEP3　論文の批判的吟味
STEP4　治療への適応
STEP5　STEP1-4の見直し

論文(AFFIRM trial)の背景

- 心房細動（AF）は高頻度な不整脈であるが最も有効性の高い治療法はrhythm-controlとrate-controlの間で議論がわかれている

- 心房細動に対する根本治療としてのrhythm-controlは抗不整脈への反応性が悪い場合や、副作用により治療継続が困難になることが多い

- 心室応答調律を調整するrate-control（薬剤、アブレーションとペースメーカー植え込み）との有効性を比較する

JAMA 2001;285:2370-5 J Am Coll Cardiol 2001;38:1231-66. Arch Intern Med 1996;156:2585-92.
Am J Cardiol 1991;68:335-41. Am J Cardiol 1987;60: 572-5.

論文(AFFIRM trial)のPICO

P：心房細動患者

I：rhythm control（除細動、抗不整脈）

C : rate-control

O : 全死亡

Patient

<Inclusion criteria>

65歳以上または脳卒中／死亡のリスクを有する

再発の可能性のあるAF

疾患あるいは死亡原因となり得るAF

長期治療が必要なAF

抗凝固療法に禁忌がない

rate /rhythm-controlいずれの治療も割り付け後すぐ実施可能

Patient

＜exclusion criteria＞

・抗凝固療法が使用できない

・rate-control 及びrhythm-control両群の治療において

2種以上の薬剤投与が難しい

Rhythm-control群

- 使用薬剤は主治医が決定
- 洞調律維持のため必要に応じて除細動
- 薬剤はアミオダロン、ジソピラミド、フレカイニド、モリシジン、プロカインアミド、プロパフェノン、キニジン、ソタロール、ドフェチリドとこれらの併用

Rate-control

- β阻害薬、Ca阻害薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジゴキシンとこれらの併用
- AF中の心拍は安静時、活動中（6分間歩行）に評価
- 目標心拍数は80拍/分、6分間歩行時<110拍/分

その他の治療

- Rhythm control、Rate controlで治療が上手くいかない場合はアブレーションやmaze手術、ペーシングも考慮
- ワーファリンによる抗凝固療法の目標INRは2.0-3.0
- Rhythm-control群において凝固療法を推奨するが抗不整脈薬治療で４週間以上、可能であれば12週間洞調律を維持できれば主治医の判断で中止
- Rate-control群では抗凝固療法は継続必須とした

Outcome

＜Primary end point ＞

全死亡

＜Secondary end point＞

死亡、脳卒中、低酸素脳症、大出血、心停止

批判的吟味

①結果は妥当か

②結果は何か

批判的吟味

①結果は妥当か

②結果は何か

①結果は妥当か

- 患者はランダム割付されていたか
- ランダム割付は隠蔽化されていたか
- Base Lineは同等か
- 研究はどの程度盲検化されていたか
- 患者はIntention to treat解析されたか
- 追跡率・脱落率はどうか
- 試験は早期中止されたか
- サンプルサイズはどうか

患者はランダム割付されていたか

- ランダム化はされている
- 臨床現場で層別ランダム化

ランダム割付は隠蔽化されていたか

- 割付の隠蔽化については記載なし

Base lineは同等か

冠疾患を有する患者は26.1%含まれる

35%が初発、発作性が30%

・両群のベースラインはほぼ同等

・カイ２乗検定、t検定を用いて解析

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	OVERALL (N=4060)	RATE-CONTROL GROUP (N=2027)	RHYTHM-CONTROL GROUP (N=2033)	P VALUE
Age — yr	69.7±9.0	69.8±8.9	69.7±9.0	0.82
Female sex — no. (%)	1594 (39.3)	823 (40.6)	771 (37.9)	0.08
Ethnic minority group — no. (%)	461 (11.4)	241 (11.9)	220 (10.8)	0.28
Predominant cardiac diagnosis — no. (%)				0.29
Coronary artery disease	1059 (26.1)	497 (24.5)	562 (27.6)	
Cardiomyopathy	194 (4.8)	99 (4.9)	95 (4.7)	
Hypertension	2063 (50.8)	1045 (51.6)	1018 (50.1)	
Valvular disease	198 (4.9)	98 (4.8)	100 (4.9)	
Other	42 (1.0)	23 (1.1)	19 (0.9)	
No apparent heart disease	504 (12.4)	265 (13.1)	239 (11.8)	
History of congestive heart failure — no. (%)	939 (23.1)	475 (23.4)	464 (22.8)	0.64
Duration of qualifying atrial fibrillation ≥2 days — no. (%)	2808 (69.2)	1406 (69.4)	1402 (69.0)	0.80
First episode of atrial fibrillation (vs. recurrent episode) — no. (%)†	1391 (35.5)	700 (35.8)	691 (35.3)	0.74
Any prerandomization failure of an antiarrhythmic drug — no. (%)	713 (17.6)	364 (18.0)	349 (17.2)	0.51
Size of left atrium normal — no. (%)‡	1103 (35.3)	549 (35.3)	554 (35.3)	0.98
Left ventricular ejection fraction — %§	54.7±13.5	54.9±13.1	54.6±13.8	0.74
Normal left ventricular ejection fraction — no. (%)‡	2244 (74.0)	1131 (74.9)	1113 (73.2)	0.29

*Plus–minus values are means ±SD.

†This information was not collected on the initial version of the data form and therefore is missing for 143 patients (70 in the rate-control group and 73 in the rhythm-control group).

‡Echocardiograms were obtained in 3311 patients (1650 in the rate-control group and 1661 in the rhythm-control group). The size of the left atrium was unknown in 185 cases, and left ventricular function (where normal function was defined as a left ventricular ejection fraction ≥0.50) was unknown in 279.

§A quantitative measurement of left ventricular ejection fraction was available for 894 echocardiograms.

研究はどの程度盲検化されていたか

- 治療者が割付について認識しているかは記載なし

- 盲検化はされていない（治療の性質上困難）

患者はIntention-to-treat解析されたか

＜primary end point＞

- Intention-to-treat解析
- 10回の中間解析を実施
- 生存時間解析はKaplan-Meier、log-rank testを使用

患者はIntention-to-treat解析されたか

<secondary analyses>

事前に設定した共変量:

年齢、性別、割付時の心波形、冠動脈疾患の有無、心不全の有無、EFによる分類、AFの罹患期間

両群の死亡については死因によらずsubgroup解析にて非調整ハザード比を算出

これらの共変量はコックス比例ハザードモデルを使用し変数増減法を用いた多変量解析にて検討

追跡率・脱落率はどうか

- 4060人が参加
- 71名の患者が研究の途中で参加同意を撤回した
- 26名の患者の生死について追跡できず
- 平均追跡期間は3.5年、最長６年

サンプルサイズはどうか

- はっきりとしたサンプルサイズ数は明記されていないが4060人が組み込まれた大規模研究であり、数は十分であると考えられる

試験は早期中止されたか

- 早期中止されていない

結果の考察

TABLE 2. DRUGS USED IN THE RATE-CONTROL GROUP AND THE RHYTHM-CONTROL GROUP.*

DRUG	RATE-CONTROL GROUP		RHYTHM-CONTROL GROUP	
	USED DRUG FOR INITIAL THERAPY	USED DRUG AT ANY TIME	USED DRUG FOR INITIAL THERAPY	USED DRUG AT ANY TIME
	no. of patients (%)			
Rate control				
Data available	1957	2027	1266	2033
Digoxin	949 (48.5)	1432 (70.6)	417 (32.9)	1106 (54.4)
Beta-blocker	915 (46.8)	1380 (68.1)	276 (21.8)	1008 (49.6)
Diltiazem	583 (29.8)	935 (46.1)	198 (15.6)	610 (30.0)
Verapamil	187 (9.6)	340 (16.8)	56 (4.4)	204 (10.0)
Rhythm control				
Data available	1265	2027	1960	2033
Amiodarone	2 (0.2)†	207 (10.2)	735 (37.5)	1277 (62.8)
Sotalol	1 (0.1)†	84 (4.1)	612 (31.2)	841 (41.4)
Propafenone	2 (0.2)†	45 (2.2)	183 (9.3)	294 (14.5)
Procainamide	0	30 (1.5)	103 (5.3)	173 (8.5)
Quinidine	2 (0.2)†	14 (0.7)	92 (4.7)	151 (7.4)
Flecainide	0	29 (1.4)	88 (4.5)	169 (8.3)
Disopyramide	0	7 (0.3)	42 (2.1)	87 (4.3)
Moricizine	0	2 (0.1)	14 (0.7)	35 (1.7)
Dofetilide	0	5 (0.2)	0	13 (0.6)

*Because of changes in the data forms during the study, information on initial therapy was not recorded for some patients; the denominators therefore vary. Percentages do not total 100 because more than one drug could have been tried at the beginning of treatment and because combination therapies were allowed.

†These patients immediately crossed over to the rhythm-control group, a crossover considered to be a protocol violation.

Rate-control群では

β遮断薬で治療開始例が半数

ついでCa拮抗薬（diltiazem>verapamil）

Rhythm-control群では

Amiodarone,sotalolが68.7%

Rate-control群

- 5年間の治療で34.6%の患者が洞調律に
- 80％の患者が十分な脈拍のコントロールが得られた
- Rate-control群の105例（5.2%）で薬物療法失敗後アブレーション施行
- Rate-control群からrhythm-controlへ治療方針が変更となったのは248人(保険計算上は1年目7.8%、3年目11.6%、5年目14.9%)
- このうち最終的に試験終了時86人の患者がrate-control群の治療に戻っていた
- AFの症状コントロール困難、心不全が治療変更の原因で多かった

Rhythm-control群

- 2/3の患者がアミオダロン、ソタロールで治療開始され、試験の期間で2/3の患者が少なくとも1回はアミオダロンを投与された。
- 1年、3年、5年間の観察期間で82.4%、73.3%、62.6%洞調律に
- 368人が1回除細動、214人が2回、187人が3回以上
- 14人が心房粗動、心房細動に対してアブレーション施行
- 3人が除細動器植え込み（protocol違反）
- 3人がMaze手術、1人がカテーテル下Maze施行された
- 594人がrate-control治療に移行

  （1年目16.7%、3年目27.3%、5年目37.5%:rate-control群より多いP<0.001）
- 61人が最終的な試験終了時にrhythm-control治療を受けていた
- 洞調律維持困難、薬剤不耐性が継続困難の要因であった

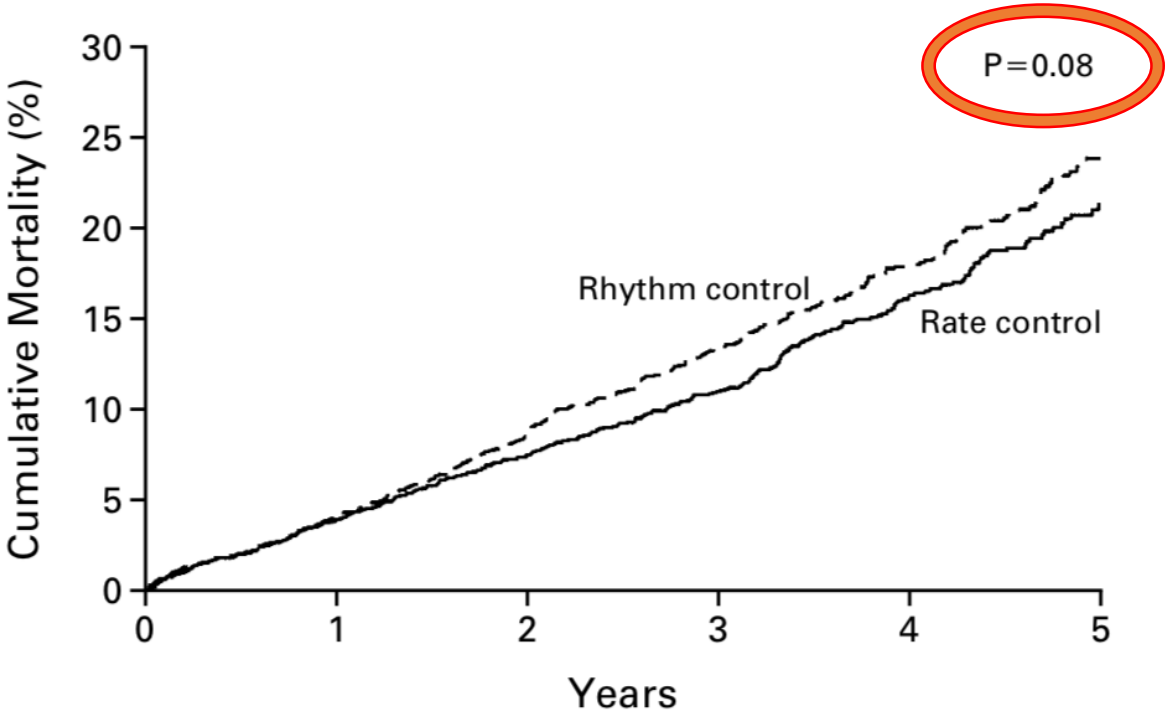
その他の治療

- Rate-control群の85％以上がワーファリン内服
- 試験開始後4ヶ月でRhythm-control群の約70%がワーファリン内服
- Follow-upで実施したINRの62.3%が2-3の推奨域に

結果はどのように示されたか

<Primary outcome>

死亡率についてはrhythm-control群で高くなる傾向見られたが有意差なし（p=0.08）



No. of Deaths						
		number (percent)				
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

Figure 1. Cumulative Mortality from Any Cause in the Rhythm-Control Group and the Rate-Control Group.

Time zero is the day of randomization. Data have been truncated at five years.

Adverse events

＜Primary end point:全死亡(5年)＞

Rhythm-control群356例（23.8%）

Rate-control群310例（21.3%）

ハザード比1.15(95%信頼区間 0.99-1.34)

<Secondary end point>

両群同様であった

薬剤による有害事象、入院は

rhythm control群の方が多かった

TABLE 3. ADVERSE EVENTS.*

EVENT	OVERALL (N=4060)	RATE-CONTROL GROUP (N=2027)	RHYTHM-CONTROL GROUP (N=2033)	P VALUE
	no. of patients (%)			
Primary end point (death)	666 (26.3)	310 (25.9)	356 (26.7)	0.08†
Secondary end point (composite of death, disabling stroke, disabling anoxic encephalopathy, major bleeding, and cardiac arrest)	861 (32.3)	416 (32.7)	445 (32.0)	0.33
Torsade de pointes	14 (0.5)	2 (0.2)‡	12 (0.8)	0.007
Sustained ventricular tachycardia	15 (0.6)	9 (0.7)	6 (0.6)	0.44
Cardiac arrest followed by resuscitation				
Ventricular fibrillation or ventricular tachycardia	19 (0.6)	10 (0.7)	9 (0.5)	0.83
Pulseless electrical activity, bradycardia, or other rhythm	10 (0.3)	1 (<0.1)	9 (0.6)	0.01
Central nervous system event				
Total	211 (8.2)	105 (7.4)	106 (8.9)	0.93
Ischemic stroke§	157 (6.3)	77 (5.5)	80 (7.1)	0.79
After discontinuation of warfarin	69	25	44	
During warfarin but with INR <2.0	44	27	17	
Concurrent atrial fibrillation	67	42	25	
Primary intracerebral hemorrhage	34 (1.2)	18 (1.1)	16 (1.3)	0.73
Subdural or subarachnoid hemorrhage	24 (0.8)	11 (0.8)	13 (0.8)	0.68
Disabling anoxic encephalopathy	9 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.4)	0.74
Myocardial infarction	140 (5.5)	67 (4.9)	73 (6.1)	0.60
Hemorrhage not involving the central nervous system	203 (7.3)	107 (7.7)	96 (6.9)	0.44
Systemic embolism	16 (0.5)	9 (0.5)	7 (0.4)	0.62
Pulmonary embolism	8 (0.3)	2 (0.1)	6 (0.5)	0.16
Hospitalization after base line	2594 (76.6)	1220 (73.0)	1374 (80.1)	<0.001

*Percentages were derived from a Kaplan–Meier analysis. P values were derived from the log-rank statistic.

†The P value in the case of death was based on the square root of the log-rank statistic, adjusted for 10 interim monitoring analyses.

‡One patient had crossed over to the rhythm-control group and was taking quinidine, and one patient had torsade de pointes 72 hours after mitral-valve replacement.

§Information on warfarin therapy was missing for two patients in the rate-control group and three patients in the rhythm-control group. Information on the presence of atrial fibrillation with the event was missing for 16 patients in the rate-control group and 13 patients in the rhythm-control group.

サブグループ解析について

65歳以上／心不全がない／冠動脈疾患がある場合は

rhythm-control群の方が死亡リスクが上がる

（年齢、心不全、冠動脈疾患、左室駆出率、高血圧

を共変量としたコックス比例ハザードモデル）

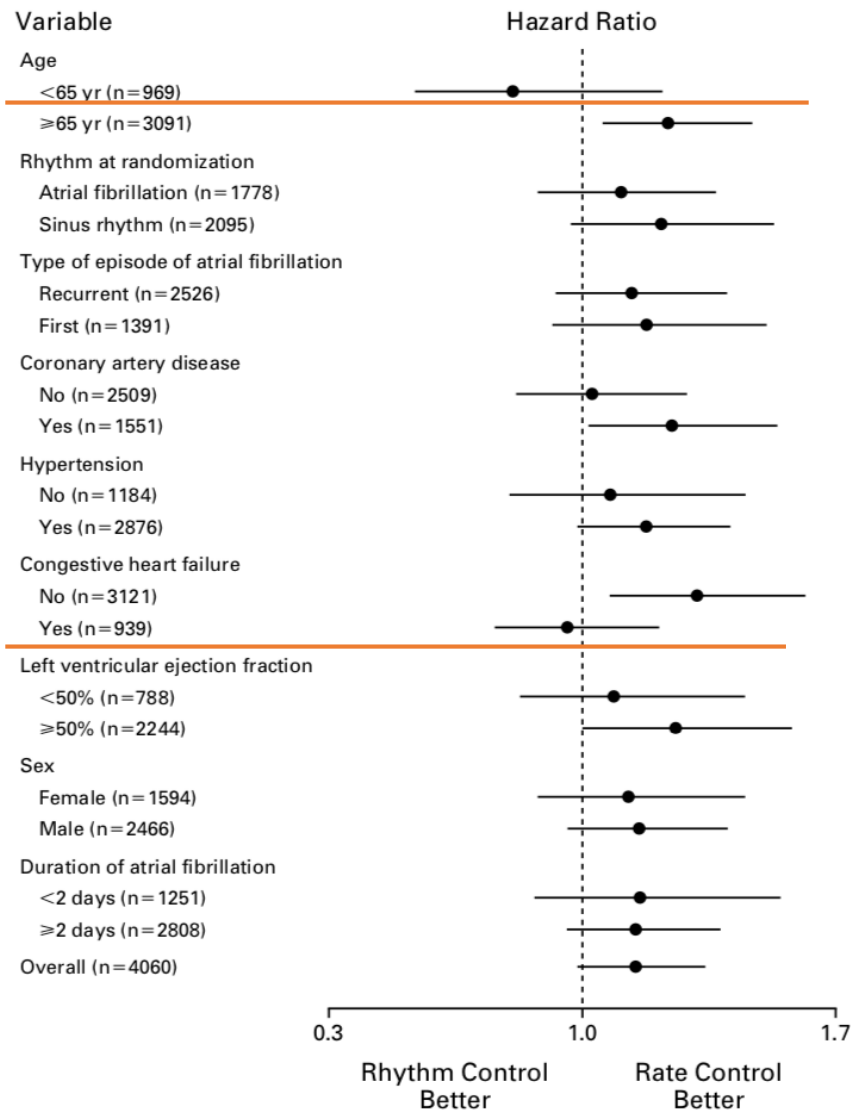


Figure 2. Hazard Ratios for Death in Prespecified Subgroups.
The numbers in the groups do not total 4060 for all variables because of incomplete reporting. The ratios shown are for the rhythm-control group as compared with the rate-control group.

EBMの5STEP

STEP1　疑問の定式化（PICO）
STEP2　論文の検索
STEP3　論文の批判的吟味
STEP4　治療への適応
STEP5　STEP1-4の見直し

RACE trial（参考）

ORIGINAL ARTICLE

Rate control versus electrical cardioversion for atrial fibrillation

A randomised comparison of two treatment strategies concerning morbidity, mortality, quality of life and cost-benefit - the RACE study design

I.C. van Gelder, V.E. Hagens, J.H. Kingma, H.A. Bosker, O. Kamp, T. Kingma, N.J.G.M. Veeger, J. Bouma, E.M. TenVergert, J.G.P. Tijssen, H.J.G.M. Crijns, on behalf of the RACE project group

無作為割付け

多施設（オランダの31施設）

intention-to-treat解析

平均追跡期間2.3年

対象：過去2年間の電気的除細動（2回以内）後にAFが持続あるいは再発した例。

除外基準：1年以上持続するAFや粗動，NYHA心機能分類IV度の心不全,

amiodaroneあるいはペースメーカー治療中あるいはその既往のある例

RACE trial（参考）

＜一次エンドポイント＞

- 心血管死＋心不全＋血栓塞栓症合併＋出血＋ペースメーカーの植込み＋薬剤による重篤な有害事象

重篤な有害事象は
44例（17.2%） vs 60例（22.6%）でrate control群の方が少なく，
一次エンドポイントの絶対差の90%信頼区間（両側）の上限は0.4%
（事前に規定した，劣っていないことの規準は10%以下）

rate controlは心血管死および心血管合併症の予防において，
rhythm controlに劣るということはなく，除細動後に再発するAFに有用

結果を本患者にどのように適応できるか

- 本症例は70歳男性であり研究対象とズレは少ない
- AFFIRM trialは長期間の死亡率や安全性を比較した試験であり、今回のような急性期のsettingには適応は難しいかもしれない
- Rhythm-control群ではアミオダロンが70%弱の症例で長期間使用されており、その結果薬剤副作用がRhythm-control群で多くなった可能性がある。
- 一方でrate-control群では発作性心房細動の症状のcontrolが困難になるリスクもあるかもしれない

結果を本患者にどのように適応できるか

- 発作性心房細動においてはrate-controlに耐えられないものも多くrhythm-controlが好まれるという報告もある（J-RHYTHM Study）
- QOLを規定するのは『ベースの症候性AF、短期間のAF、追跡終了時の洞調律獲得』であり両群の治療介入には依らないと報告されている（Circulation. 2004;109(12):1509. Epub 2004 Mar 8. ）
- Up to Dateにも症候性であればrhythm-controlが望ましいと記載あり

結果を本患者にどのように適応できるか

- rhythm-control郡ではⅠa群、Ⅰc群の抗不整脈薬が、虚血性心疾患を有する患者や心機能が低下した患者に対しても一定数使用された。
- その結果rhythm-control群の死亡率や有害事象を増やした可能性も考えられ、虚血性心疾患を排除したdesignであればrhythm-control群の安全性は増した結果となった可能性がある。

結果を本患者にどのように適応できるか

- 抗不整脈薬の使用による有害事象は死亡率を高め（HR1.49）、洞調律維持は死亡率を下げる（HR0.53）となった。（Circulation. 2004;109(12):1509. Epub 2004 Mar 8.）
- RACE trialでも有害事象はrhythm-controlで多くなる結果
- 死亡率への影響については洞調律自体の影響か心房細動が生存に影響する因子（心不全など）の交絡因子になった可能性もある（Ann Intern Med. 2004;141(9):727.）

経過

- 心筋梗塞後の症候性の心房細動であり、アミオダロンによるrhythm-controlを継続したところ、洞調律を維持し、AFの再発を認めなかった。
- 経過良好であり入院15日目に退院となったが、副作用の面からアミオダロンは急性期のみの投与とし、退院後は中止した。
- 潰瘍性大腸炎患者であることから抗血栓薬は3剤使用困難であり、再度AFが出現した際にはプラビックス＋エリキュース使用の方針とした。

EBMの5STEP

STEP1　疑問の定式化（PICO）
STEP2　論文の検索
STEP3　論文の批判的吟味
STEP4　治療への適応
STEP5　STEP1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化

- 冠動脈疾患合併心房細動へのrate-controlとrhythm-controlの比較について興味を持った

Step 2 情報の収集

- 冠動脈疾患が一定数含まれた論文を選択した

Step 3 情報の批判的吟味

- AFFIRM trialは質の高いlandmark studyであり内容は信頼できた

Step 4 患者への適応

- 他の一次文献としてRACE trialやJ-RHYTHM Studyを参照している
- 国内のガイドライン、UpTo Dateの記載を引用文献と共に見直した
- 現在のエビデンスから導かれる最適な治療内容を呈示した
- 患者の病状、周囲の環境を含めて患者に治療を適用した

結語

- Rhythm-controlによる長時間の心房細動管理はrate-controlと比べて薬剤の有害事象のリスクが高い傾向がある。
- 血行動態が不安定な発作性心房細動には確実に発作性心房細動を予防するためにrhythm-controlを選択することも必要かもしれない