

2014-SPRING
No.37

不整脈 News & Views

A Worldwide Forum for Comments and Opinions on the Treatment of Arrhythmia

心房細動の登録研究

ROUNDTABLE

心房細動の登録研究から
なにが明らかにされたか——2

司会●小川 聡 赤尾昌治／新 博次／岡村智教／是恒之宏

REVIEW

J-RHYTHM Registryからわかったこと——10

井上 博

INTERVIEW

RRCTによる新たなエビデンス構築の可能性——13

Stefan James

ROUNDTABLE

心房細動の登録研究から なにが明らかにされたか

司会 ● 小川 聡
国際医療福祉大学三田病院

赤尾昌治
国立病院機構京都医療センター
循環器内科

新 博次
日本医科大学多摩永山病院
内科・循環器内科

岡村智教
慶應義塾大学医学部
衛生学公衆衛生学

是恒之宏
国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター

(五十音順)



■登録研究の目的と実際

小川 心房細動(AF)の治療戦略は、2002年のAFFIRM試験からはじまったりズムコントロールとレートコントロールに関する議論、カテーテルアブレーション治療の進歩、新規経口抗凝固薬(NOAC)の登場と、この10年のあいだに大きく変化してきました。現在は、NOACとワルファリンとの使い分けが焦点の1つとなっており、それに関連したエビデンスも集まりつつあります。これまで、さまざまな臨床研究に基づいた治療ガイドラインが策定され、それにより治療法が進展してきたと考えられてきましたが、実際の診療ではガイドラインから乖離した治療が行われる場合があることがわかってきました。臨床での治療実態をきちんと把握してフィードバックし、ガイドラインを浸透させることが求められています。その有効な手段の1つが登録研究です。本日はAFの登録研究に直接携わっている新博次先生(J-RHYTHM Registry)、是恒之宏先生(GARFIELD)、赤尾昌治先生(伏見心房細動患者登録研究)と、循環器疫学研究の専門家である岡村智教先生をお招きし、AFの登録研究の意義と、今後の可能性についてうかがいたいと思います。

—登録研究はコホート研究、ランダム化比較試験の基本要素

小川 まず、岡村先生、登録研究の基本について、あらためて教えていただけますか。

岡村 登録研究は、観察研究の手法を用いて、特定の疾患や条件を有する集団におけるイベントの発生をみる研究手法です。疫学研究の主な目的は、①疾病の動向を明らかにすること、②疾病の原因を明らかにすること、③疾病予防の根拠を得ることの3つで、そのための研究手段として、それぞれ登録研究、コホート研究、ランダム化比較試験(RCT)が行われます。疾病の原因や予防について研究するためには、まずその動向を把握することが必要ですので、登録研究がないとコホート研究やRCTが成り立ちません。

観察研究(コホート研究)とRCTの流れについて整理しますと、図1¹⁾のようになります。観察研究では、母集団から対象集団を募って登録し、追跡期間中に自然状態で発生したイベントを記録します。観察研究では交絡因子を完全には制御できませんが、母集団からの応諾率(対象集団のうち研究に参加した人の割合)がはっきりしており、その数値により研究の信頼性を判断できます。一

方 RCT は、協力医療機関を募って対象集団を登録し、人工的に介入群と対照群に割り付け、発生イベントを記録します。RCT では医療機関を通じて対象集団を登録するため、母集団からの応諾率が把握しにくいのですが、ランダム化により交絡因子を制御できるため、介入の影響をみる際には観察研究よりも精度が高くなります。この図で「イベント」と書かれている部分が、まさに脳・心血管疾患のレジストリということになります。

—患者追跡の難しさと登録の重要性

岡村 最近のコホート研究では、ゲノムやエピゲノム解析の計画が多くみられる一方、脳・心血管疾患のアウトカムをどのように把握するかなどについてはあまり考えられていません。とくに対象が一般集団の場合、追跡して、アウトカムをきちんと登録することが非常に重要となります。

循環器疾患のアウトカム登録について、実際の研究の例をご紹介します。国立循環器病研究センターが中心となって行われた吹田研究²⁾は、5千人の地域住民を対象としています。ここでもっとも苦労したのは、脳卒中や心筋梗塞の発症の確認です。毎年、発症状況の調査票を対象者に発送したり、健診受診時に発症の既往を聞き取って発

症疑い例を把握し、さらに死亡情報も確認します。これらのデータを研究者が精査し、さらに対象者の入院時のカルテ調査を行って脳卒中・心筋梗塞の発症を最終確認しました。一般住民を対象としたコホート研究ではアウトカムの確認が作業の大部分を占めていますが、きちんとした疾患登録研究があれば、もっとスムーズに進みます。そうした例の1つは、滋賀県における生活習慣病の発症要因に関するコホート研究です。この研究の開始前に、循環器疾患の登録研究である高島循環器疾患登録研究³⁾が先行していたため、登録研究のデータと照合することによりコホート対象者の発症を把握する、というかたちで比較的容易にコホート研究へ発展しました。

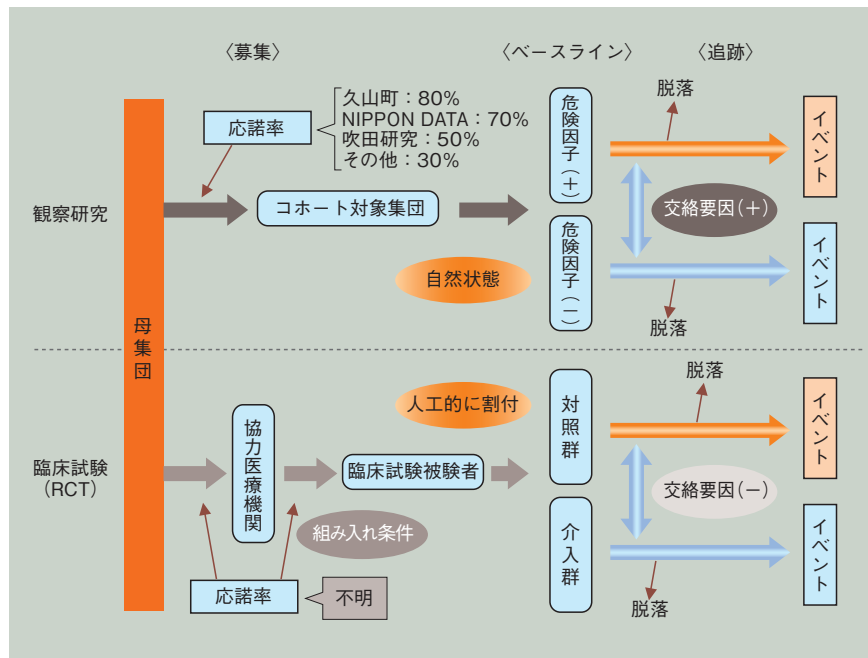
登録研究は非常に重要な研究手段ですが、問題もあります。その1つは主担者によってその内容が違ってくることです。専門医が多く参加すると、登録条件が非常に細かなものになり、実地医家が参加するにはハードルが高くなってしまいます。大学が主導する場合は、大学の系列や登録エリアなどの偏りの問題があります。行政主導の場合もありますが、それには行政だけでなく国民全体にも登録研究の必要性を理解してもらうことが必要です。AF は脳卒中などの重大な疾患の危険因子ですので、高血圧や脂質異常症、糖尿病だけでなく、AF についても一般市民に理解してもらえよう、われわれの努力も必要とされています。

■心房細動に関する登録研究の問題点

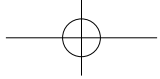
小川 岡村先生に、疫学研究全体についてお話しいただきました。AF は非常に多様性のある疾患で、その病態は一様ではありません。リアルワールドでの患者さんのバックグラウンドからアウトカムまで、すべてを理解することがわれわれの目標です。これまでに日本でも AF の登録研究がいくつか行われていますが、どんな問題が考えられるか、ご意見をいただけますでしょうか。

岡村 一番重要なのは、AF が医学的な管

図1 ● 観察研究と臨床試験のながれ



岡村智教ほか. 動脈硬化予防. 2010; 8: 57-63. より許諾を得て転載



小川 聡 氏

国際医療福祉大学三田病院病院長。
元日本循環器学会理事長。主な研究テーマは不整脈、とくに虚血性不整脈の電気生理学的病態解明および治療。新規抗不整脈薬の開発治験に中心的に関わり、また日本循環器学会のガイドラインの班長も務めた。

理をきちんと受けるべき疾患だと、一般の方に認識してもらおうことです。AFにはどのような危険があるのかを一般の方に伝えていくことが、もっとも重要だと思います。現在、メタボリックシンドロームの認知度は非常に高まっています。同じようにAFを放置した場合の危険についても積極的にアピールしていかなければなりません。

小川 これまでの登録研究では、来院した患者を登録していましたが、一般市民のほうから研究に参加してもらう、というスタンスも必要になってくるのでしょうか。

岡村 AFが治療の必要な疾患であることを行政が広報することで、治療を受ける人が増え、それによって登録率も高まるので、医療者と行政、双方からの働きかけが必要だと感じています。

小川 新先生はJ-RHYTHM Registryのとりまとめをされましたが、このことに関していかがでしょうか。

新 AF患者にはさまざまなタイプが存在し、それぞれの患者が異なるプロフィールをもっていますが、診断名は1つです。これまではすべてのAF患者を同じように扱おうとしてきましたが、かならずしもそうした方針は適切でないことが、最近わかってきたと思います。

J-RHYTHM Registryでは、医療機関を受診した患者を登録していますが、多くの方はAFがあったとしても辛くなければ来院しません。無治療で過ごしているために、初発イベントが脳梗塞となるなど、大変不幸な転帰となることも少なくありません。そのため、社会への啓発活動が必要だという意見がJ-RHYTHM研究の関係者からもあがり、2013年にAFへの注意と治療を呼びかける新聞広告を掲載しました。岡村先生のおっしゃるように、社会への働きかけを続けていかなければならないと考えています。

赤尾 来院していないAF患者を把握するために、地域の公共施設で住民全員に心電図検査を実施することを、市役所に話し合いに行ったことがあります。しかし、AFの認知度が低いため、その重要性を理解してもらえず、実現にはいたりませんでした。やはり認知度を高めることは非常に重要だと思います。

— 追跡率を向上させるには

是恒 理化学研究所が行っているオーダーメイド医療実現化プロジェクトでは、さまざまな疾患の患者からの採血、

遺伝子検査、追跡が行われています。追跡にはあらかじめ患者からの同意を得ていますが、1年以上来院がない場合は住民票を調べ、もし亡くなっている場合は死亡の調査をすることも規定されています。今後、循環器分野においてもこうした追跡方法が進むのでしょうか。

岡村 私たちの行っている研究でもそうした方法を取り、追跡不能をできるだけ出さないようにしていますし、循環器の領域でも同じような方向に進むのではないかと考えています。

小川 追跡できなかった例は脱落者として扱われますが、そこに重要なポイントが隠されている可能性もありますね。

是恒 年間のイベント発生率が3~4%の場合は、1人の脱落例にイベントが起こったかどうかで値がかなり変わりますので、追跡率を向上させるのは非常に重要です。

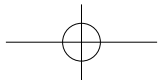
■日本の心房細動に関する登録研究

1) 伏見心房細動患者登録研究：

under-use, under-doseの実情

小川 では、わが国で行われている3つのAFに関する登録研究についてうかがいたいと思います。まずは、赤尾先生、伏見心房細動患者登録研究についてご紹介いただけますか。

赤尾 伏見は京都市の南端に位置する市内最大の行政区で、人口28万3千人の人口密集地域です。この地域の年齢別人口構成は日本全体とよく一致しているので、伏見区での全例調査はある意味で日本の縮図になるのではないかと期待しています。2011年3月に登録を開始し、2013年7月までに3,741例が集まりましたが、そのほとんどがNOACが普及する前の登録です。この研究には実地医家の参加が多く、全登録施設78施設のうち、66施設が実地医家です。大規模病院中心の登録研究と比べると、実地医家が診ている患者はより高齢で高リスクです。こうした患者に対する抗凝固療法についてみると、抗凝固薬の投与率は全体の50%程度と低く、無治療も高率に認められました⁴⁾(図2A)。投与されている抗凝固薬のほとんどはワルファリンですが、国際標準比(INR)は全体に低めです(未発表)。つまり、抗凝固治療が必要な症例の半分にしかな治療が行われておらず、その治療も十分ではないこと



岡村智教 氏



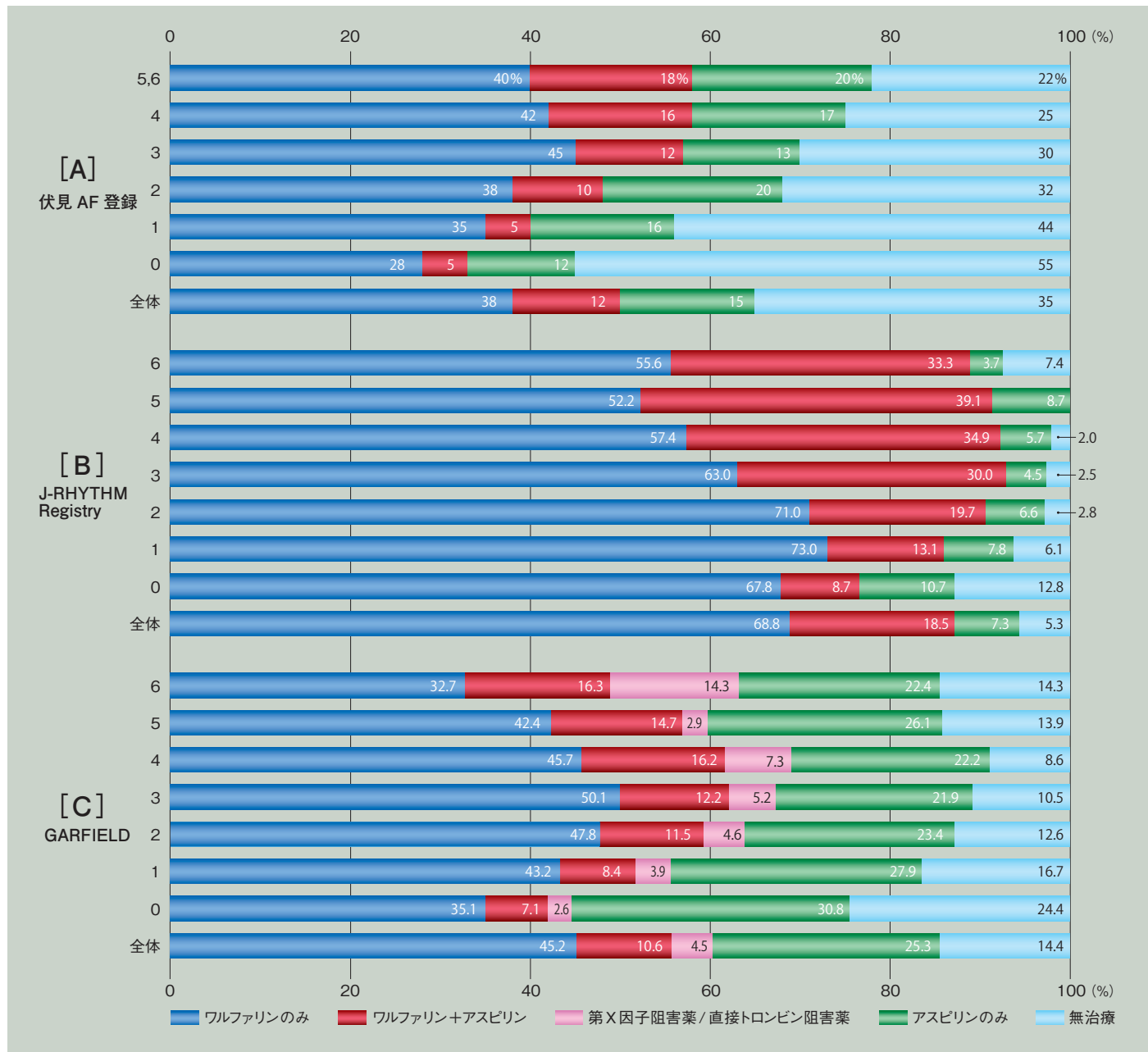
慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授。
 主な研究テーマは脳・心血管疾患の疫学、特に脂質異常症、
 高血圧、飲酒・喫煙のリスク。日本動脈硬化学会、日本アル
 コール薬物医学会理事。日本公衆衛生学会評議員。
 厚生労働審議会専門委員として、健康日本21(第二次)
 の循環器分野の目標設定を行った。

が明らかになりました。

現在、1年間の追跡結果をまとめているところですが、
 亡くなる方が非常に多く、すでに200例以上が死亡して
 います。脳卒中または全身性塞栓症の発症率は3%、大

出血は1.5%です。抗凝固療法の有無で比べたところ、
 驚くべきことに脳卒中と大出血の発症に差がみられませ
 んでした。やはり、出血を恐れてワルファリンを投与しな
 い、投与しても十分なINRとなっていないため、抗凝固

図2 ● 各登録研究のCHADS₂スコアごとの抗凝固治療状況



J Cardiol. 2013 ; 61 : 260-6 (伏見心房細動患者登録研究), Circ J. 2011 ; 75 : 1328-33 (J-RHYTHM registry), PLoS One. 2013 ; 8 : e63479 (GARFIELD)より作成



赤尾昌治 氏

国立病院機構京都医療センター循環器内科部長。
主な研究テーマは不整脈、心房細動、抗血栓薬。京都大学循環器内科を経て2009年から現職に着任し、伏見心房細動患者登録研究を開始。心原性脳塞栓症患者を地域で防ぐことをスローガンに掲げ、活動している。

療法の“under-use”と“under-dose”の問題があることがわかりました。

小川 確かに驚くような結果で、ガイドラインを浸透させる努力がもっと必要だと感じました。この研究の登録期間は、2011年からの1年間のみですか。

赤尾 登録は現在も続いていますので、新しい症例も増えています。NOAC 投与例に関するデータもこれから出てくるので、治療の実態がどう変わっていくのかをみる事ができると思います。

岡村 赤尾先生のおっしゃったように“under-use, under-dose”ならば、治療の有無に関わらず脳卒中と出血イベントに差がなかったというのは、納得のいく結果だと思います。また、かなり登録率が高いことに感銘を受けました。高齢になると医療機関にかかることが多くなるので、その際に即座に心電図検査を実施したのではないかと思います。こうした研究が続けば、診療の場での登録精度も上がりますし、治療の実態と問題がわかるようになるのではないかと思います。

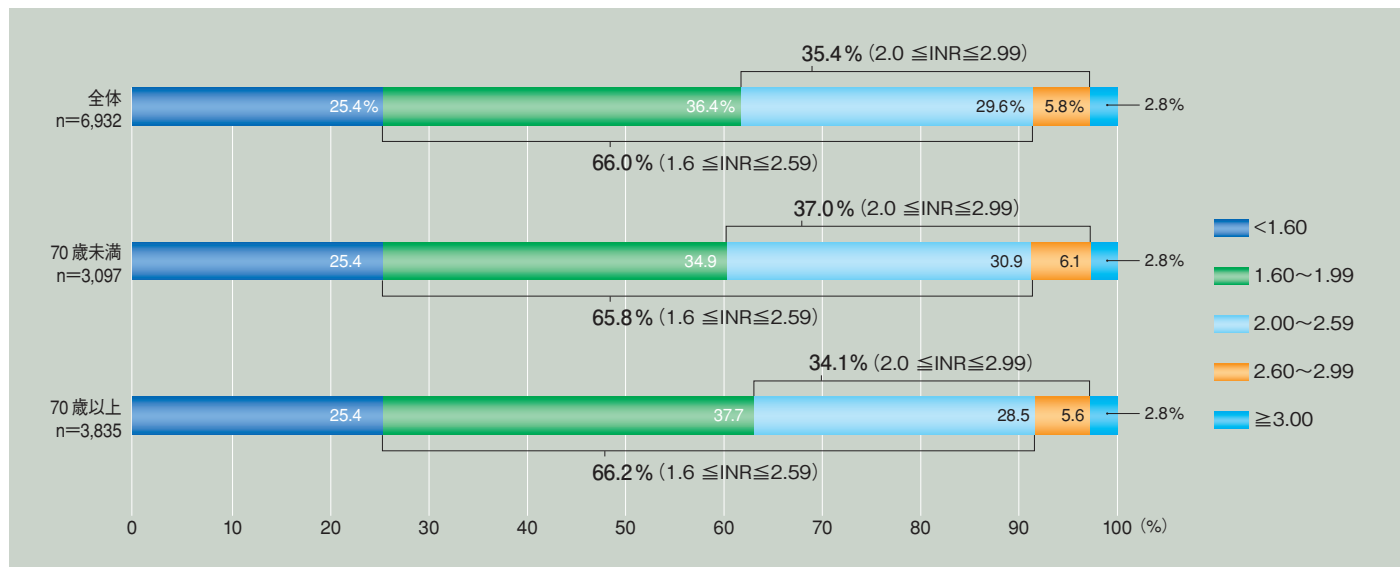
2) J-RHYTHM Registry :

若年者、抗血小板薬使用者で至適域から外れる傾向

小川 つぎに、J-RHYTHM Registry について、新先生にお話しいただきたいと思います。

新 J-RHYTHM Registry は、NOAC の登場を前に、わが国のワルファリン治療の実態を明らかにし、その至適治療域を明らかにすることを目的として開始され、全国の大規模施設から7,937例が登録されました。平均年齢は69.7歳、もっとも多いAFのタイプは慢性AFですが、65歳未満の若年齢では発作性AFが比較的多くみられました。平均CHADS₂スコアは1.7点で、0～1点の症例が全体の半数を占めています。抗凝固療法については、CHADS₂スコアが2点以上の症例では90%以上でワルファリンが投与されていましたが、0点の低リスク例でも75%以上に投与されていました⁵⁾(**図2B**)。INRは、ガイドラインで推奨されている2～3の範囲に入っている症例は35%前後で、半数以上が1.6～2.6の範囲にあり、年齢による差はみられませんでした(**図3**)。高齢者や女性、永続性AFでは至適域に含まれる割合が高く、若年者や糖尿病例、抗血小板薬使用例では至適域から外れる傾向にありました。追跡期間は2年ですが、ワルファリン非投与例での塞栓症発生率は3%で、投与例では2%以下に抑えられましたが、INRが2.6以上になると大出血の発生率が3%を超えるようになります。年齢別にみると、70歳未満では70歳以上の症例よりも塞栓症・出血のいずれのイベントも発生率が2倍となりました。

図3 ● J-RHYTHM Registry における登録時のINR



Circ J. 2011 ; 75 : 1328-33より作成



日本医科大学多摩永山病院院長。
 主な研究テーマは不整脈薬物治療、抗不整脈薬の臨床薬理学。また、心電図・臨床心臓電気生理学の視点から不整脈の病態解明に取り組んでいる。現在、日本心電学会理事長。

この研究の対象は全国の大規模施設の受診者ですが、比較的症状の強い発作性 AF 例ほど大きな病院を受診しやすいことがわかります。わが国の医療制度は皆保険制度で、誰でも同じように受診することができますが、症状が強くなければ病院へ行かないという人が多いのです。日本の医療制度そのものが、われわれが診ている患者さんの特徴をかたちづくっているのではないかと感じました。

小川 日本循環器学会の『心房細動治療(薬物)ガイドライン』⁶⁾では、70歳未満の推奨 INR は 2.0 ~ 3.0, 70歳以上で 1.6 ~ 2.6 ですが、この研究の結果からは、半数以上が年齢に関わりなく 1.6 ~ 2.6 にコントロールされていますね。

赤尾 伏見研究でも、その傾向はまったく同じでした。

新 日本の AF 治療では、出血を恐れて十分な抗凝固療法がなされていないというのが実情のようです。

小川 また、ワルファリンの使用率が非常に高いように感じましたが、これについてはいかがでしょうか。

新 この研究では全 AF 例の登録を目指していましたが、実は研究開始当初、参加施設に「ワルファリン服用例の治療実態を知りたい」という主旨のみが伝わり、ワルファリン使用例だけが登録された時期がありましたので、そうしたことも関係しているかもしれません。

是恒 また、大病院では比較的风险の高い患者が多くなりますので、ワルファリン使用例が多くなった可能性もあります。

岡村 あまり条件を厳しくすると、リアルワールドから離れた症例が集まってしまいます。登録数の多い研究ですので、INR 別にサブ解析を行うのがよいのではないかと思います。

3) GARFIELD : アスピリンから NOAC に切り替えか

小川 最後に、GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD) について、是恒先生、ご説明いただけますか。

是恒 GARFIELD は、脳卒中リスクのある新規 AF 患者における治療実態や臨床転帰を明らかにすることを目的とした国際共同研究です。50 ヶ国以上、1,000 以上の施設から 55,000 例以上の登録を目指しており、また 5 つの独立した連続前向きコホートの登録を行うという特徴があります。各コホートの登録期間は 1 年で、2 年ずつ追跡す

ることになっており、AF 治療がどのように変化していくかを調査します。

これからご紹介するのはコホート 1 の治療実態に関する結果で、臨床転帰についてはまだ発表されていません。コホート 1 は全体で 10,614 例、日本からは 397 例が登録されています。参加施設の 6 割は循環器科ですが、実地医家も 2 割弱にのびります。平均年齢 70.2 歳、平均 CHADS₂ スコア 1.9 点で 6 割以上が 2 点以上、平均 CHA₂DS₂-VASC スコアは 3.2 点で、8 割以上が 2 点以上です。抗凝固療法の状況を見ると、CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASC スコアともに 0 点の症例の 4 割以上に抗凝固薬が投与される一方で、2 点以上の患者の 4 割弱に抗凝固療法が行われていませんでした⁷⁾(図 2C)。CHADS₂ スコア 2 点以上の症例になぜ抗凝固療法を行わないのか、医師にアンケートを実施したところ、出血や転倒のリスク、コンプライアンスの問題があげられましたが、なかには“脳卒中リスクは低い”と、ガイドラインを誤って理解している回答も寄せられました(表)。

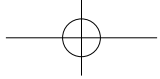
岡村 ベースラインの時期が異なるコホートを設定し、時間の推移とともに治療のトレンドを比較できる興味深いデザイ

表 ● CHADS₂ スコア 2 点以上でビタミン K 拮抗薬の投与されていない主な理由 (GARFIELD アンケート結果)

理由, n (%)	CHADS ₂ スコア 2 点以上 (n=2,302)
アルコール乱用	11 (0.5)
他の疾患のための抗血小板薬既服用	117 (5.1)
患者の拒否	165 (7.2)
出血イベント既往	55 (2.4)
VKA 併用が禁忌あるいは慎重投与の薬剤の服用中	16 (0.7)
その他	239 (10.4)
不明	587 (25.5)
医師の判断	1112 (48.3)
出血リスク	170 (7.4)
患者コンプライアンスへの懸念	121 (5.3)
ガイドラインの推奨	32 (1.4)
転倒リスク	150 (6.5)
脳卒中のリスクが低い	95 (4.1)
その他	544 (23.6)

VKA : ビタミン K 拮抗薬

Kakkar AK, et al. PLoS One 2013 ; 8 : e63479.
 ©2013 Kakkar et al.



是恒之宏 氏

国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター長。
主な研究テーマは、心不全、不整脈、とくに心房細動における抗血栓療法。高齢者にも積極的に抗凝固療法を行う心房細動外来を1998年に開設。すべての新規抗凝固薬の開発治験に中心的に関わり、日本循環器学会ガイドラインの班員も務めた。

ンで、大規模研究の強みをうまく活かしていると思います。イベントも追跡されているので、治療によるアウトカムの違いが比較的早くわかるのではないかと考えられます。ただ、国によって医療制度が異なるので、投薬内容に差が出る可能性があります、その点はいかがでしょうか。

是恒 その比較ができるのも、この研究の意義の1つです。つぎのコホート2では、CHA₂DS₂-VASC スコア0点でも半数以上に抗凝固薬が投与されていることが示され、日本でもそうした傾向があるのではないかと思います。また、唯一使用率が低下したのはアスピリンで、そうした症例はNOACに切り替わったのではないかと推測されます。無治療の割合にはあまり変化がないようです。

小川 国ごとの違いについては、とくに欧州との比較に興味があります。欧州は“ガイドライン至上主義”ともいえるほどですが、そうした地域でも低リスク例へのover-useと高リスク例でのunder-useが問題となっているのは、なぜでしょうか。

是恒 やはりそれも、ガイドライン策定者と実地医家のあいだにギャップがあるためだと思います。この研究のミーティングでも、医師への教育が重要だという意見が聞かれました。

—各登録研究の比較からわかること

小川 これまでにご紹介いただいた3つの登録研究について、データを比べてみたいと思います(図2)。どの研究でもCHADS₂スコアの分布は類似していましたが(図4)、抗凝固療法の実施状況に差がありました。伏見とGARFIELDは近い状況にあるといえるかもしれませんが、伏見ではCHADS₂スコア0点の症例の半数以上が無治療です。日本のガイドラインでは、0点の場合は無治療を推奨しているので、この地域のAF治療では、ガイドラインが比較的、よく反映されているのだと思います。

赤尾 全体としてはそういえるかもしれませんが、実地医家と循環器専門医で分けてみると、処方の違いがみられます。専門医ではCHADS₂スコアの上昇とともに抗凝固療法の実施率も上がりますが、実地医家では専門医ほどは上がりませんので、実地医家のあいだではCHADS₂スコアの浸透が不十分なのだと思います。

小川 J-RHYTHM Registryでは、ワルファリンとアスピリ

ンの併用例が多く、リスクが増えるごとにその割合も増えていますね。

新 リスクが増える要因のひとつは年齢ですが、年齢が高くなると冠動脈疾患の有病率も上がりますので、併用率も上昇するのかもしれませんが。

小川 その点については、サブ解析が必要かもしれませんね。ワルファリンの投与量を抑えて、アスピリンを併用しているケースも考えられます。

赤尾 アスピリンは明らかにover-useです。アスピリン投与例のうち、本来の適応である動脈硬化性疾患がある患者は半分以下で、適応でないのに投与されているケースが多くみられました。伏見研究での併用例のデータをみると、複数の医療機関や診療科を受診していて、連携がないために、抗血栓薬の処方重複している患者が多いという印象を受けました。

小川 現在、J-RHYTHM Registry 2が企画されています。患者さんは新しく登録するのでしょうか。

新 J-RHYTHM Registryに登録された症例のうち追跡が中断されていない方を対象に、追跡期間を3年間延長するという計画です。同じ患者さんで、治療薬の変更とイベントの有無を追跡します。

岡村 同じ対象であれば、高齢者ですので、時間が経つにしたがってイベントが増加します。薬剤の切り替えだけでなく、年齢についても考慮に入れる必要があります。

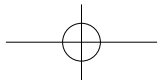
小川 その他に、アジア太平洋不整脈学会(APHRS)でも、アジア諸国のAF患者を対象に、GARFIELDと類似したかたちで登録研究をはじめの予定で、日本も参加します。大規模な国際研究のデータも揃うことで、国内研究との整合性も明らかになってくるかと思っています。

■今後の課題と展望

—公的な健診では60歳以上の心電図検査はなくなった

小川 最後に、日本のAF治療における課題や展望についてコメントをお願いします。

岡村 平成20年から特定健康診査・特定保健指導が導入されましたが、健診項目から心電図が外されてしまいました。以前の基本健康診査では、心電図検査は医師の裁量で実施することが可能でしたが、現在ではメタボリック





シンδροームのコンポーネントの個数が多い人だけが対象となり、公的には非勤務者が多い60歳以上の心電図をとることができなくなりました。AFリスクが高いのは高齢者ですので、心電図をとるべき対象と制度が乖離しており、公衆衛生上の問題となっています。行政への働きかけと同時に、一般市民への啓発や、地域の医師会や薬局でのAFの知識の普及活動が必要です。

赤尾 今後はNOACの投与が増えてくると思いますが、ワルファリンとは異なり、INRのように患者さんと医師が共有できる指標はありませんし、服用していても症状が改善されるわけでもありません。そうしたなかで、患者さんのモチベーションをどのように維持していくか、私自身も悩んでおり、またこれからの課題だと考えています。

是恒 AF治療で、薬剤を切り替えた症例と、新規症例では経過が異なる傾向にあるようですので、現在のように治療法が変化している時代にあっては、既存例と新規例を分けて経過をみていくことが必要かと思います。新規患者はほとんどが健診でみつかっていますので、やはりできるだけ心電図検査を行う機会を増やしていただきたいです。

岡村 企業の健診では毎年、心電図検査が実施されますが、その時期はAFの好発年齢ではありません。むしろ退職後の60歳以降に増えてくるので、その時期に心電図がとられないというのは問題です。

新 社会問題としてAFを啓発する必要がありますが、健診でも心電図をとらないという時代にあっては、単に

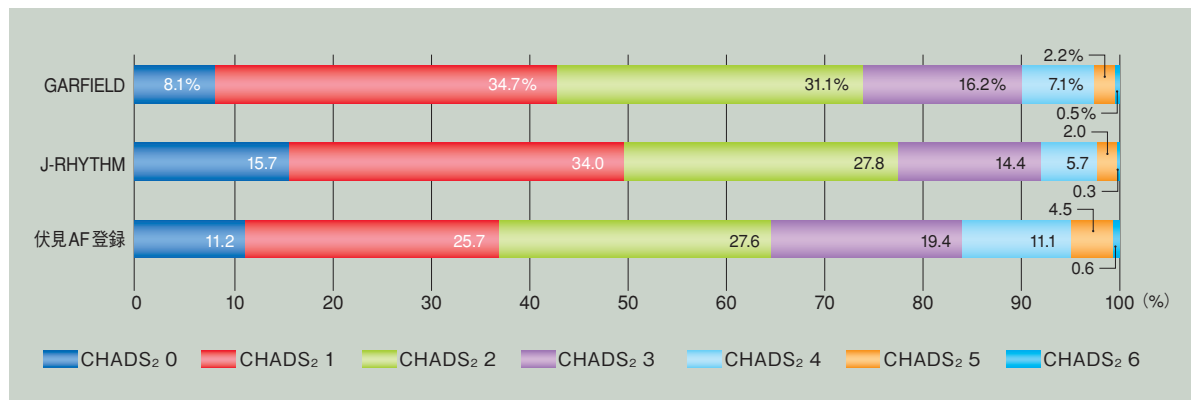
AFについて説明しても一般市民には伝わらないのではないかと感じています。われわれも手伝って、地域の病院などで患者さんへの教育プログラムを実施してもらおうという社会的な仕組みが必要とされており、そのための方法を模索していきたいと思っています。

小川 本日のお話をうかがって、大変な労力と資金をかけて登録研究を行っても、その結果が十分にいかせていないという印象を受けました。単に結果を発表するだけでなく、それを医師や患者へどのようにフィードバックしていくのか、その点まで徹底してはじめて登録研究の意義が出てくるのだと思います。どうもありがとうございました。

●文献

- 1) 岡村智教ほか. 動脈硬化予防. 2010; 8: 57-63.
- 2) Okamura T, et al. Atherosclerosis. 2010; 209: 290-4.
- 3) Rumana N, et al. Am J Epidemiol. 2008; 167: 1358-64.
- 4) Akao M, et al. J Cardiol. 2013; 61: 260-6.
- 5) Atarashi H, et al. Circ J. 2011; 75: 1328-33.
- 6) 日本循環器学会. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
- 7) Kakkar AK, et al. PLoS One. 2013; 8: e63479.

図4 ● 各登録研究のCHADS₂スコア



J Cardiol. 2013; 61: 260-6 (伏見心房細動患者登録研究), Circ J. 2011; 75: 1328-33 (J-RHYTHM registry), PLoS One. 2013; 8: e63479 (GARFIELD)より作成

J-RHYTHM Registry から わかったこと

井上 博
富山大学理事・副学長

1. 研究開始に至る経緯

J-RHYTHM Registryは日本心電学会主催の多施設共同、前向き観察研究である。日本国内における前向き比較研究のJ-RHYTHMに続く登録研究であることからJ-RHYTHM Registryと呼ぶことにしたものである。新規経口抗凝固薬の登場が間近に迫った2007年、本登録研究が企画された。当時、経口抗凝固薬はワルファリンしかなかったが、さらに、心房細動例に対する抗凝固療法の実施状況に関して多数例を対象にしたデータベースがわが国にはなく、新規経口抗凝固薬が上市されればワルファリンによる抗凝固療法に関するデータベースの作成は困難になることが予想された。また日本人におけるワルファリンの至適抗凝固強度に関しては、矢坂らの200例あまりの集団に対する二次予防研究¹⁾に基づく情報以外に、十分な症例数で前向きに検討した研究は乏しかった。そこで、心房細動例の抗凝固療法のデータベースを作成し前向きに追跡して、日本人向けの至適INRレベルを明らかにすることを目的にJ-RHYTHM Registryは開始された²⁾。

2. 研究の概要

血栓塞栓症イベントの解析には少なくとも200例のイベント発生が必要と考え、わが国の先行研究の結果からイベント発生率を2.5%/年とみなし、4,000例

の登録と2年間の追跡が必要とされた。途中の脱落例、死亡例の発生を考慮し、6,000例の登録を目標とした。登録例の地理的分布がわが国の人口分布と同様になるように、全国を10地域に分け、全人口に占める個々の地域の割合を基に、10地域の登録目標例数を設定した。20歳以上の外来通院中の心房細動患者を連続登録し、観察期間を2年間とした。1施設あたりの登録数は100例までとし、病型(発作性、持続性、永続性)や弁膜症の有無にかかわらず登録した。ただし、1年以上洞調律が維持されている例は除外した。主要評価項目は、①症候性脳梗塞(一過性脳虚血発作を含む)、②全身性塞栓症、③入院を要する大出血(頭蓋内出血を含む)、④全死亡とした。

2009年1月から登録を開始し、同年7月までに全国158施設から7,937例が登録された³⁾。

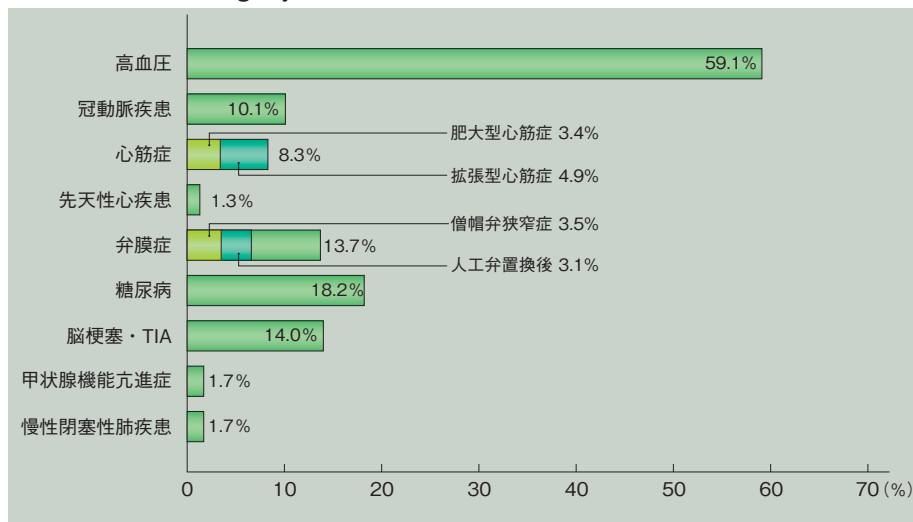
3. 臨床背景

全登録例7,937例の平均年齢は69.7±9.9歳、男性が68.9%を占め、心房細動のタイプは発作性37.1%、持続性14.4%、永続性48.5%であった。合併する基礎疾患を図1にまとめた。高血圧が全体の約60%を占め、冠動脈疾患は10%に過ぎなかった。弁膜症(僧帽弁狭窄症、弁置換術後)は421例であった。

4. ワルファリン投与の実態

弁膜症性の例を含む全7,937例のうち、ワルファリン投与例は6,932例(うち

図1 ● J-RHYTHM Registry 登録時の合併症



TIA：一過性脳虚血発作

Circ J. 2011; 75:1328-33 より作成

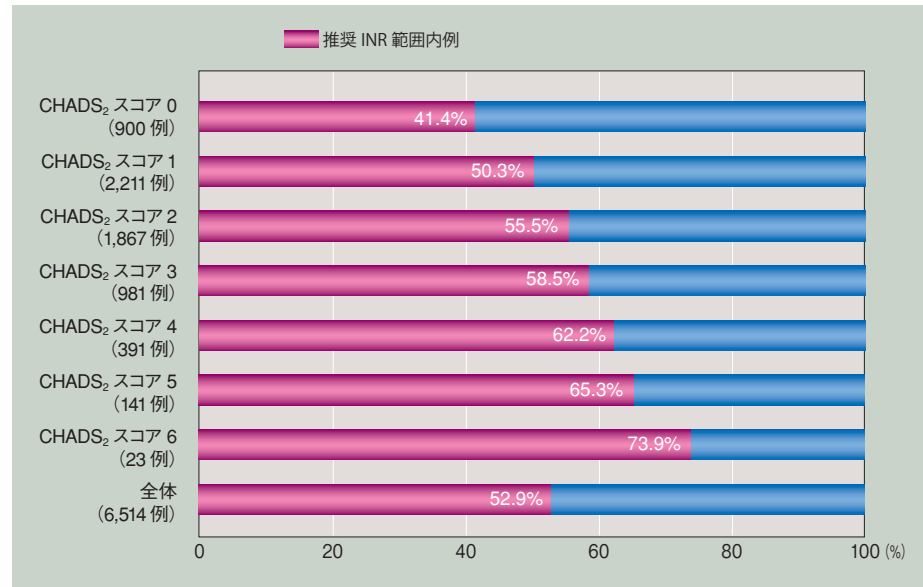
1,471例は抗血小板薬を併用)、抗血小板薬単独投与例は581例、抗血栓薬が投与されていなかったのは424例であった。後者2群がワルファリン非投与例で1,005例であった。

登録時のワルファリン平均投与量は 2.9 ± 1.2 mg/日で、2.6~3.0mg/日の例が最も多かった。平均INRは 1.9 ± 0.5 で1.6~1.99のものが全体の36.4%を占めた。弁膜症性を含む全例を70歳で2群に分けて登録時のINR値の分布をみた(p6 図3参照)。一見して70歳以上と未満の群でINR値の分布がほとんど同じであることがわかる。日本循環器学会の『心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)』は非弁膜症性では70歳で目標INR値を分けているが、この推奨レベルに合うものは70歳未満(推奨INR 2~3)では37%に過ぎず、70歳以上(推奨INR 1.6~2.6)では66.2%を占めていた。

CHADS₂スコア別にみたワルファリン投与率は0点の例でも3/4の例にワルファリンが投与され、また1点の例では86%の例に投与されていて、本研究への参加施設では抗凝固療法が積極的に行われていることを示している(p5 図2B参照)。しかし、抗凝固療法の質となると、ガイドライン遵守率は必ずしも高いとはいえない。図2は、ワルファリンが投与されていた非弁膜症性の例について、CHADS₂スコア別に、INRが日本循環器学会のガイドラインが推奨する目標レベル内に入っていた例の割合を示したものである⁴⁾。全体でも50%あまりに過ぎず、0~1点の例では41~50%程度に留まり、2~4点の例でも60%前後に過ぎない。目標INR範囲内に入っていない例は、大部分が推奨レベルより低値となっていた。

以上の成績は、わが国の基幹病院では非弁膜症性心房細動のワルファリン療法において、目標INRは年齢によらず、少々低めのレベルが採用されているこ

図2 ● 登録時のINR値が日本循環器学会のガイドライン推奨範囲内の例



非弁膜症性心房細動でワルファリン服用例

Circ J. 2011; 75: 2357-62 より作成

とを示唆している^{3,4)}。

5. CHADS₂スコア、CHA₂DS₂-VAScスコア、HAS-BLEDスコアの有用性

欧米人で得られた成績を基にリスク層別化法が提案されているが、日本人におけるこれらの妥当性を前向き研究で検討した成績は過去に報告されていなかった。

しかし、2013年にEuropaceにてOkumuraらにより日本人の非弁膜症性心房細動例を対象に検討した成績が報告された⁵⁾。非弁膜症性の例ではCHADS₂スコアで評価すると0点と1点の例が全体の50%を占めたが、CHA₂DS₂-VAScスコアでは0点と1点の例は全体の22%となり、抗凝固療法が必要な例の抽出には、CHA₂DS₂-VAScスコアがより有用であることが確認された。

血栓塞栓症の発生頻度は、ワルファリン非投与群ではCHADS₂スコアが増すにつれて増大し(ただし5~6点の例は少なく、頻度はむしろ低下)、この傾向はCHA₂DS₂-VAScでも同様であった。低リスク例(0点)の血栓塞栓症頻度は

CHADS₂スコアでもCHA₂DS₂-VAScスコアでも0.7%/年と差がつかなかった。ワルファリン投与群では血栓塞栓症のリスクは非投与群の約半分であり、ワルファリンの有効性が示された。

出血の合併リスクを評価するHAS-BLEDスコアでみると、ワルファリン非投与例でも投与例でも、スコア上昇に伴い大出血発生率が高くなった(5~6点は例数が少ないので除く)⁵⁾。

以上のように、日本人の非弁膜症性心房細動の塞栓症リスクの評価および出血リスクの評価においても、欧米で考案されたスコア(CHADS₂、CHA₂DS₂-VASc、HAS-BLED)がそれぞれ有用であることが前向き研究で初めて示された。

6. 非弁膜症性心房細動例の至適INRレベル

登録時のINRレベルを ≤ 1.59 、1.6~1.99、2.0~2.59、2.6~2.99、 ≥ 3.0 の5群に分け、ワルファリン非投与群を加えてイベント発生率を比較した⁶⁾。全体でみるとINRが1.6~2.99で血栓塞栓症のハザード比が有意に低値となり(図3)、大出血のハザード比は

INR上昇に伴い漸増した(図4)。血栓塞栓症予防の観点からはINR1.6～2.99が推奨されるが、大出血を避けるには1.6～2.59が推奨される。対象を年齢で2群に分け検討すると、70歳以上では全体での結果と同様であった。一方、70歳未満の群ではINRレベルとイベント発生リスクの間に有意な関係がみられなかった。これは、70歳未満の群ではそもそもCHADS₂スコアが低く(非ワルファリン群で平均0.7、ワルファリン群では1.1～1.5)、イベント発生数が少なかったことが一因と考えられた。

同様の検討を、観察期間最後のINR値とイベント発生直近のINR値を用いて検討しても、結果は同様であった⁷⁾。以上の結果は、矢坂らの報告のように、日本人の非弁膜症性心房細動の血栓塞栓症予防には、欧米での推奨レベルよりはやや低いINRレベルの抗凝固療法で血栓塞栓症を抑制できること、INRが2.6以上になると大出血イベントが増加することを示している。

7. 弁膜症性心房細動例の至適INRレベル

2013年に青森で開催された日本心電学会学術集会において、小谷らにより弁膜症性心房細動例の至適INRレベル

に関する解析結果が報告された⁸⁾。

追跡最終時点のINR値(イベント発生例は発生直近の値)で解析すると、INR \geq 1.6で血栓塞栓症イベントは抑制されるが、INR \geq 2.6では入院を要する大出血が増加した。この結果は、対象を70歳以上と70歳未満の集団に分けても同様であった。

以上の結果は、日本人の弁膜症性心房細動例に対するワルファリン療法の至適強度は、欧米で推奨されているINR2～3ではなく、非弁膜症性心房細動例と同様にやや低いレベルにあることを示唆する。

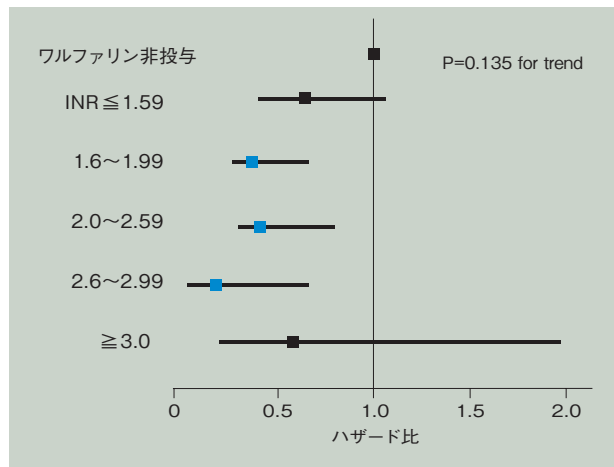
8. 今後の解析予定

上述した報告の他に、ISI(国際感度指数)値の意義⁹⁾やプロコローム併用の意義¹⁰⁾に関する検討が論文として公表されている。現在、血栓塞栓症予防のための至適INRレベルをさらに検討するため、ケースコントロール研究、TTR(time in the therapeutic range)による抗凝固療法の質と血栓塞栓症リスクとの関連、85歳以上の超高齢者における抗凝固療法の実態、性差と血栓塞栓症リスクとの関連¹¹⁾、心房細動タイプ別(発作性、持続性、永続性)の血栓塞栓症リスク評価などの検討が進行中である。

●文献

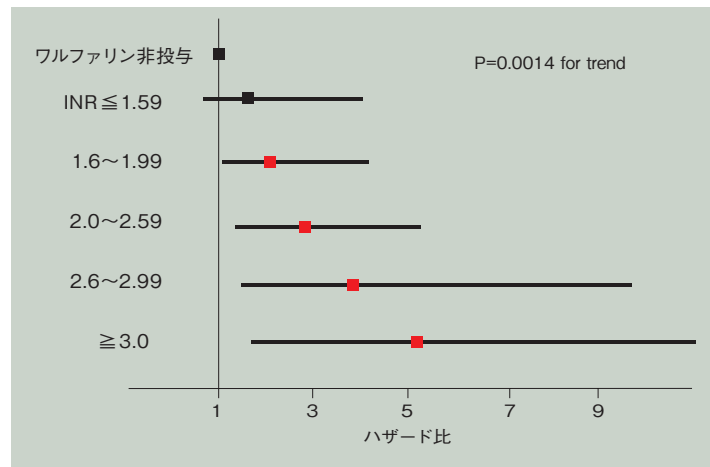
- 1) Yasaka M, et al. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med. 2001; 40:1183-8.
- 2) Atarashi H, et al. Investigation of optimal anticoagulation strategy for stroke prevention in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-RHYTHM Registry study design. J Cardiol. 2011; 57: 95-9.
- 3) Atarashi H, et al. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation. Circ J. 2011; 75: 1328-33.
- 4) J-RHYTHM Registry Investigators. Determinants of warfarin use and international normalized ratio levels in atrial fibrillation patients in Japan - Subanalysis of the J-RHYTHM Registry-. Circ J. 2011; 75: 2357-62.
- 5) Okumura K, et al. Validation of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: an analysis of J-RHYTHM Registry. Europace. 2013; 15(Suppl.2): ii119-21.
- 6) Inoue H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation - Results of the J-RHYTHM Registry-. Circ J. 2013; 77: 2264-70.
- 7) 小谷英太郎ほか. 心房細動に対するワルファリン療法における日本人の至適INR - J-RHYTHM Registryからの報告 -. 心電図. 2013; 33: 25-31.
- 8) 小谷英太郎ほか. 弁膜症性心房細動例における抗凝固療法の現状 - J-RHYTHM Registryからの検討 -. 心電図. 2013; 33 (Suppl.4): 164.
- 9) 小谷英太郎ほか. 我が国で用いられているプロロンピン時間国際標準比(INR)測定用試薬の国際感度指数(ISI)値とその問題点 - J-RHYTHM Registryからの検討 -. 心電図. 2011; 31: 225-33.
- 10) 小谷英太郎ほか. 心房細動例の抗凝固療法におけるプロコローム併用の現状とワルファリン投与量 - J-RHYTHM Registryからの報告 -. 心電図. 2013; 33: 195-208.
- 11) Inoue H, et al. Impact of gender on the prognosis of patients with non-valvular atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014; 113: 957-62.

図3 ● 血栓塞栓症のハザード比 (95% 信頼区間)



Circ J. 2013; 77: 2264-70 より作成

図4 ● 大出血のハザード比 (95% 信頼区間)



Circ J. 2013; 77: 2264-70 より作成

INTERVIEW

RRCTによる新たなエビデンス構築の可能性



Stefan James 氏

Senior Consultant Cardiologist in the Department of Cardiology, Uppsala University

European Association of the PCI Working Group for Registries and Databases および Swedish Coronary and Angioplasty Registry 議長。Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) をはじめとする多数の多施設共同研究の運営委員会やデータ安全性モニタリング委員会のメンバーを務める。また、European Heart Journal, American Heart Journal の編集委員でもある。

TASTE の概要

目的: ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) 患者に対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行前の血栓吸引が、死亡率を低下させるかを検討。一次エンドポイントは 30 日後の全死亡、二次エンドポイントは 30 日後の再梗塞による入院およびステント血栓症。

対象: 24 時間以内に発症し、心電図で ST 上昇または左脚ブロックが認められた PCI 施行予定の STEMI 患者 7,244 例。緊急の冠動脈バイパス術 (CABG) が必要な患者は除外。

デザイン: 多施設 (3カ国, 31施設)、前向き、オープンラベルの registry-based randomized clinical trial (RRCT)。対象患者を PCI 群 (3,623 例) と PCI + 血栓吸引群 (3,621 例) に割り付け。スウェーデンの登録研究 SCAAR および SWEDEHEART を、患者登録、症例報告、追跡のプラットフォームとして使用。

結果: 一次エンドポイント (全死亡) の発生は、PCI + 血栓吸引群 2.8%、PCI 群 3.0% で、有意な差はなかった (ハザード比 0.94, 95% CI 0.72 ~ 1.22, P = 0.63)。二次エンドポイントである心筋梗塞の再発による入院およびステント血栓症にも、有意な群間差は認められなかった。

結論: STEMI 患者において、PCI 施行前の血栓吸引は 30 日後の死亡率を低下させなかった。

2013 年の欧州心臓病学会 (ESC) 学術集会において、ST 上昇型心筋梗塞患者に対する経皮的冠動脈インターベンション前の血栓吸引の有効性を検討したトライアル TASTE (Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) の結果が発表され、New England Journal of Medicine 誌に掲載された (N Engl J Med. 2013;369:1587-97)。このトライアルでは、登録研究をベースとしたランダム化比較試験 (RRCT) の手法を用いており、従来のランダム化比較試験よりも低コストかつ効率的に実施可能として注目されている。編集部では、論文の共同著者である Stefan James 氏にインタビューし、その詳細について解説してもらった。

■ RCT をより効率的かつ低コストに行うために

— 今回の TASTE では、これまで行われてきたランダム化比較試験 (RCT) ではなく、登録研究に基づいた RCT である registry-based randomized clinical trial (RRCT) の手法が用いられました。まず、その経緯について教えてください。

われわれは長年にわたり、RCT と観察研究を数多く実施してきましたが、その経験から、より効率的かつ低コストで RCT を行う必要性を感じていました。これまで、薬剤やデバイスの効果を検討するために多数の RCT が行われてきましたが、RCT の大きな問題として莫大な予算が必要ということがあります。また、RCT では対象患者を選択基準や除外基準によって絞り込むため、対象集団に偏りが生じ、得られた知見をそのまま臨床に応用する (外挿する) のが難しいという面もあります。一方、登録症例を用いた観察研究は、交絡因子の調整が難しい場合もありますが、リアルワールドとより関連の深い知見を得ることが可能です。こうしたことから、登録研究を用いた RCT である RRCT が考案されました。

— なぜ TASTE で RRCT が用いられたのでしょうか。

われわれが TASTE を計画した際、この研究には ① 研究対象が治療可能な疾患であること、② 適切な期間内にアウトカムを判定することが可能、③ 限られた予算で実施可能、という特徴があったため、RRCT という方法を試すの

に理想的だと考えました。TASTEでは登録研究に登録された患者を対象としていますが、患者はランダム化されているので、大規模な前向きRCTと同等であるといえます。

—実際にTASTEをRCTではなくRRCTとしたことで、コストの削減につながったのでしょうか。

TASTEでは、7,244人の患者の登録に2.5年を要しましたが、RCTでも同じくらいの時間がかかったと思います。しかしRCTの場合は、世界規模の多施設試験が必要となり、はるかに煩雑となるうえ、非常に多くの予算を必要としたと思います。

■RRCT = 登録研究ベースのRCT

—RRCTについて、詳しくご説明いただけますか。

RRCTは登録研究での患者登録、症例報告、追跡をベースとした前向きRCTであり、RCTと同様に、仮説や研究課題、事前に設定されたアウトカム、研究全体を定義し方向づけるプロトコルから構成されています。RCTとの大きな違いは、RRCTは登録研究を基にしているという点です。RRCTでは、登録研究に登録された患者をランダム化し、追跡します。登録研究のシステムは、症例報告書への入力と追跡の両方の役割を果たしますが、まさにこの点がRRCTの重要なポイントです。インフォームドコンセントは、RCTと同様、各地域の基準にしたがって取得します。

RRCTを実施するには、①質のよい登録研究、②信頼性の高い変数、③適切に定められたエンドポイントの3つの要素が必要です。TASTEでは全死亡をエンドポイントとしましたが、全死亡は心血管疾患に関連する項目のなかでも最も信頼性があるといえます。全死亡を用いない場合、明確に定義付けされた心筋梗塞などが評価すべきエンドポイントとなるでしょう。RRCTの可能性は変数の質、エンドポイントの質に依存します。これらの質をプロトコルの段階で明確にしなければなりません。

—RRCTの実施には、どのようなシステムが必要でしょうか。どの国や地域でも実施できるのでしょうか。

TASTEはスウェーデンで行われましたが、スウェーデンでは症例の電子登録ネットワークが非常に発達しており、それがRRCTの成功につながりました。ネットワークからはリアルワールドを反映する大きな患者集団を得ることができますし、また、症例登録は一般的な臨床場面において行われているため、労力とコストを削減することが可能です。臨床での電子カルテのデータが症例報告としてネットワークに登録され、その治療費は国の健康保険から

支払われます。

他の国にも、特定の疾患に関する数多くの優れた登録研究があります。たとえば米国では、全米心血管疾患データ登録研究(NCDR)やKaiser Permanenteのデータベースは多数の登録症例を有しています。質の高いものであれば、症例登録のデータと電子カルテのデータのどちらを用いても、RRCTを実施することは可能です。

—参加施設とはどのように連携するのでしょうか。

TASTEにはスウェーデン、アイスランド、デンマークの31施設が参加しました。研究を開始する際、効率化と費用対効果の向上のため、各施設を直接訪問するのではなく、オンライン上で会議を開きました。この会議では、書面とパワーポイントのスライドを用いて研究に関する説明を行い、研究に参加する医師たちがTASTEでの介入や技術について理解し、その使い方をトレーニングできるようにしました。

—どのような研究課題がRRCTに適しているのでしょうか。

現在のところ、まだはっきりしたことはいえません。われわれはRRCTの手法をTASTEではじめて用いましたが、それはTASTEの研究課題がすでに臨床で使われている治療法との関連性が高いものであったためです。最近では、RRCTは第IV相試験、つまりすでに確立された治療法や承認済みの薬剤に対する理想的な評価法ではないかと考えています。現時点では、過去に臨床試験の行われていない薬剤やデバイスに関するRRCTを実施するのは難しいと思います。

■RRCT成功の鍵は“単純化”

—実際にRRCTを実施したことで、どのような感想をおもちですか。また今後のRRCTには、どのような課題があるのでしょうか。

TASTEの経験から、RRCTには、厳密な方法論を用いて、研究課題に非常に厳密に取り組む必要があることを実感しました。また、RCTよりも安価とはいえ、十分な資金も



必要ですし、統計学者の参画も不可欠です。

RRCTの手法をとる場合、臨床試験や臨床研究を経験したことがない医師もRRCTに参加することになります。ですからRRCTでは、シンプルな研究課題や仮説、誰にでもわかりやすいエンドポイントの定義など、厳密な手法が必要となるのです。

RRCTの研究課題は、とにかくシンプルで、かつ答えが1つのみであるものでなければなりません。1つのRRCTですべての答えを出すことはできません。すぐれた登録研究を用いて、関係者と密接に連携し、あらゆるものを簡素化することができれば、誰でもRRCTを成功させられるでしょう。単純化こそが成功の鍵となります。

—RRCTがより広く行われるよう、RRCTの基準の統一などは行われているのでしょうか。

ウプサラ大学臨床研究センターにあるわれわれのグループは、現在、RRCTの方法や構造を規定する作業を進めています。その後、欧州医薬品庁(EMA)や米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局との話し合いを行う予定です。

—今後、どのようなRRCTを計画されていますか。

われわれは新薬に関するRRCTの実施を目指しており、現在、試験プロセスを決定し、規制当局の承認を得るべく話し合いを進めているところです。以前、スウェーデンの医療製品庁と話し合いをしたところ、彼らはRRCTが新しい薬剤やデバイスの評価手段となることを認識したようですので、将来的にはRRCTによる新薬の評価も可能になるだろうと考えています。通常、規制当局からは新薬に関する

多くの安全性情報が要求されますので、第I相または第III相試験にRRCTを適用するのは簡単なことではありませんが、挑戦しがいのあることです。少なくとも、一部の患者において安全性に関するエンドポイントをより完璧に報告することで、RRCTの適応範囲を広げることができると考えています。

また、より複雑なRRCTにも取り組んでいます。現在進行中のDETOX-AMIでは、心筋梗塞発症例に対する酸素療法の有効性を検討するため、対象患者を酸素療法群と対照群にランダム化しました。その他にも、心筋梗塞に対する未分画ヘパリンと直接トロンビン阻害薬bivalirudinの有効性を比較するVALIDATEや、冠動脈狭窄における血流予備能を近赤外線分光画像計測法で評価するProspect II-Absorbも計画しています。

さらにそのつぎの段階では、既存薬剤の新規適応症に関するRRCTを可能なかぎり進めることを目指しています。そのためには、新規適応追加に際してRRCTのデータが受け入れられるか判断をおおぐために、EMAやFDAとの協議が必要となります。

インタビューー●Mary E Mosley



不整脈 News & Views

2014-SPRING No.37

A Worldwide Forum for Comments and Opinions on the Treatment of Arrhythmia

●編集（五十音順）

井上 博 富山大学理事・副学長

大江 透 心臓病センター榊原病院

小川 聡 国際医療福祉大学三田病院病院長

笠貫 宏 東京女子医科大学学長

●協カスタッフ

デザイン・レイアウト＝広瀬亮平

写真＝比良文男

2014年5月9日発行 通巻37号

発行：ライフサイエンス出版株式会社

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町8-1

電話 03-3664-7900

提供：トーアエイコー株式会社

© Life Science Publishing, 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or any means without permission in writing from the publisher.

本誌の内容を発行者の許可なく転載、複製することを禁じます。
