

Assessment of Antitachycardia Pacing in Primary Prevention Patients

~The APPRAISE ATP Randomized Clinical Trial~

Claudio Schuger, et al.

Journal of the American Medical Association, 2024 Oct 3 doi:
10.1001/jama. 2024. 16531.

背景

早期または不適切な抗頻拍ペーシング（ATP）を減少させる新たなプログラミングガイドラインの登場や、従来の ATP 機能を欠く、新しい植込み型除細動器（ICD）技術の普及により、心臓突然死の一次予防として ICD 植込みがされた患者において、脈の速い心室頻拍（fast VTs）の停止のために、初期治療としての ATP を再評価する必要がある。

目的

心臓突然死の一次予防目的の ICD 植込み患者で、脈拍の速い VT における ATP の有効性を検証すること。

方法

この試験は、全世界規模で行われた前向き二重盲検ランダム化臨床試験である。2016 年 9 月から 2021 年 4 月にかけて、8 か国の 134 施設で実施され、フォローアップの最終日は 2023 年 7 月である。対象者は左室駆出率が 35%以下の慢性心不全症例で、

心臓突然死の一次予防目的にて ICD 植込み後の患者である。患者は ATP とショックの併用治療を受ける群と、ショックのみを受ける群にランダムに割り付けられた。(詳細は下記 Table を参照。)

主要評価項目

主要なエンドポイントは初回の全てのショック作動までの期間とした。副次的エンドポイントには、初回の適切ショック作動まで期間の、初回の不適切ショック作動までの期間、全死亡率、および全てのショック作動までの期間と全死亡率の複合とした。

結果

合計で 2595 人の患者がランダム化された (平均年齢 63.9 歳、女性は 22.4%)。平均 38 か月のフォローアップ期間中、ATP+ショック群では 129 人、ショックのみの群では 178 人に初回のショック作動 (適切、不適切両方を含む) が発生した。主要エンドポイントのハザード比 (HR) は 0.72 (95.9%CI : 0.57–0.92) であり、ATP+ショック群がショックのみ群に対して優越していることが $P = .005$ で示された。Intent-to-treat 解析では、フォローアップ中の患者 100 年あたりのショック作動は統計的に差がなく、それぞれ 12.3 および 14.9 であった ($P = .70$)。副次的エンドポイントの結果は、ATP+ショック群が初回適切ショックのリスクが有意に低く (HR 0.73、95%CI 0.56–0.95)、初回不適切ショックのリスクも有意に低い (HR 0.65、95%CI 0.44–0.97) ことが示された。全死亡率は有意差がなく、HR は 1.15 (95%CI 0.94–1.41)

であり、全てのショック作動までの期間と全死亡率の複合は、両群間で有意差がなく、HR は 0.92 (95%CI 0.78–1.07) であった。

結論

現在の ICD の頻拍検出プログラミングを用いた一次予防の ICD 植込み患者において、prior-shock として single burst ATP を 1 回適用することで、初回の全てのショック作動までの期間が延長されることが示された。しかし、初回の全てのショック作動の減少は、全てのショック作動数や死亡率の減少には至らなかった。ATP による全てのショック作動の絶対的な減少は年間で 1%あり、この結果は、一次予防での ICD の機器選択の共同意思決定(shared decision-making)として考慮されるべきである。

コメント

本研究については当院での患者も参加されており、かねてより結果が待望されていた。2024 年 5 月にボストンで行われた Heart Rhythm 2024 の Late Breaking で結果が公表され、10 月に JAMA 誌にて論文化された。

複数のランダム化臨床試験により、ICD は、VT や VF を既往に持つ二次予防患者、および左室駆出率が低下した一次予防患者の心臓突然死からの生存に寄与することが示されている。現在までに行われてきた代表的な ATP の有用性を評価した試験について本論文中で下記の図のように非常に簡潔にまとめられている。

ATP は、VT を痛みなく停止させる効果が示されているものの、現代のプログラミング

設定において、一次予防目的の ICD 患者を対象に厳密に評価はされていなかった。2004 年の「PainFREE Rx II」(Circulation. Wathen MS et al. 2004; 110(17): 2591-2596) では、ATP によりショック作動を減少させることが示されたが、この試験は被験者数 (N=634) は中規模であり、一次・二次予防患者両者を均等に含むものであり、治療前の検出時間が現在の推奨設定よりもはるかに短く設定されていた。一次予防患者において ATP の利点を実証することの重要性は、二次予防と比べて VT/VF の発生率が低いこと、そして ATP での停止が困難な、より脈拍の速い VT が起こりやすいことに起因している。

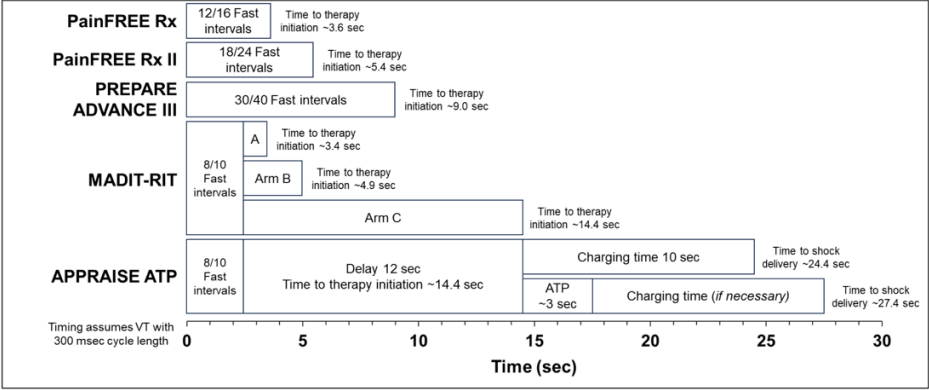
また、検出時間を長く設定し、心拍数の閾値を高く設定する臨床試験では、不適切かつ不要な治療が減少し、死亡率が低下する可能性も示されている。しかし、VT の出現後すぐに ATP が作動すると、本来自然に停止する可能性のあったイベントも含まれるため、ATP の成功率が過大評価される可能性がある。これらは、「PainFREE Rx II」、 「MADIT-RIT」(N Engl J Med. Moss AJ et al. 2012; 367(24): 2275-2283) および 「ADVANCE III」(Heart Rhythm. Sterns LD et al. 2023; 20(2):190-197) でも示されている。近年、ATP 機能を搭載していない ICD である S-ICD の搭乗や、ATP 作動による不快感の問題が話題となり、一次予防患者における ATP の有効性の再評価が求められ、本試験が行われた。

結果としてはショック施行前に ATP を 1 回行うことで、全てのショック作動までの期

間の相対リスクを **28%**低下させ、一次予防患者における **ATP+ショック群**と**ショックのみ群**のプログラミングの臨床的同等性の仮説を否定する結果となった。これは **5 年間**のフォローアップ期間において両群間で **4.8%**の差がみられ、これは年間 **1%**の絶対的な全てのショック作動の減少を意味する。しかし、総ショック作動は有意に減少せず、また、有意差はないものの **ATP+ショック群**では死亡数が多い結果であった。これは「**PainFREE Rx II**」でも同様の観察がされている。**ATP+ショック群**で初回の全てのショック作動までの期間が延長されたにも関わらず、全死亡率を低下させなかった原因については、総ショック作動の有意な減少がなかったためと考察されている。心不全加療、およびショック作動に対する介入を密に行うことの重要性も改めて問われているのではないかと考える。

また、**ATP+ショック群**において、**VT/VF ストーム**（**24 時間以内に 3 回以上治療を要するエピソード**）が有意に多かったことも指摘されている。こちらに関しては今後サブ解析での報告がされる予定であり、今後その結果についても注視する必要がある。

Zone	Arm 1: ATP-plus-shock	Arm 2: Shock-only
Zone 1: VT-1	• 170 bpm, monitor only • Disable therapy	• 170 bpm, monitor only • Disable therapy
Zone 2: VT	• 200 bpm, 12 s delay • ATP x 1 burst of 8 pulses • Shocks 41J	• 200 bpm, 12s delay • Shocks 41J
Zone 3: VF	• 250 bpm, 5s delay • Shocks 41J	• 250 bpm, 5s delay • Shocks 41J



(文責：不整脈班 駒井 佑哉)