

薬剤紹介

アミオダロン

家坂義人*

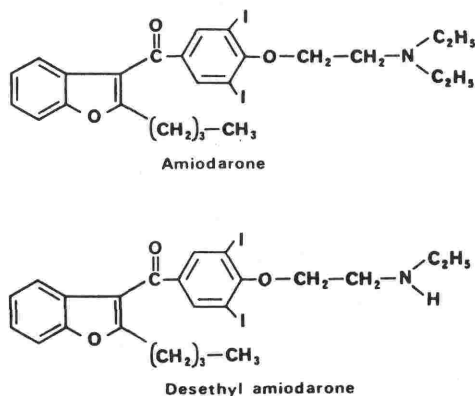
概 略

アミオダロン (amiodarone) は、1962年ベルギーにおいて血管拡張薬として開発され、当初、狭心症の治療薬として用いられていた¹⁾。その後、抗不整脈作用を有することが認められ、Vaughan-Williams 分類Ⅲ群の抗不整脈薬として、ひろく欧米において使用されている¹⁾。現時点では、上室性、心室性、を問わず種々の頻脈性不整脈に対して、最も強力な抗不整脈薬の一つであり、長期使用も可能であることが認められている。しかしながら、薬物動態や薬理作用に特異な点や不明な点も多く、かつ全身に及ぶ多彩な副作用を有することでも知られている。本邦においては、1984年頃より使用経験が報告され²⁾、1986年12月より、難治性の再発性心室頻拍/心室細動あるいは肥大型心筋症に伴う発作性心房粗細動を対象とする、経口薬の臨床試験が行われ³⁾⁴⁾、現在、厚生省へ申請中である。

薬理および薬物動態

アミオダロンは、図1に示す化学構造を有する、ヨードを結合した benzofuran 誘導体である。経口投与された場合、1) t_{max} : 2~12時間、2) 生物学的利用能: 22~86%、3) 体内分布容量: 66 l/kg (急性)、4) 排泄半減期: 13.7~52.6日などのデータに示されるごとく、1) 吸収が緩徐である、2) 生物学的利用能が低い、3) 体内分布が広範である (主な分布部位は脂肪組織であり、筋肉、肺、肝、腎などがそれに次ぐ)、4) 半減期が極めて長いなどの薬物動態上の特徴を有する⁴⁾。これらの特徴を反映し、アミオダロン投与開始後から

安定した効果が得られるまでの期間が2~4週間と長く、初期に負荷量 (loading dose) 投与を要する。アミオダロンの主な代謝産物は、desethyl amiodarone で肝より排泄される。有効血漿中濃度は 0.5~3.0 $\mu\text{g/ml}$ とされている⁵⁾。



Chemical structure of amiodarone and desethylamiodarone.
図1 amiodarone および desethyl amiodarone の化学構造

血行力学的作用

アミオダロンは、本来、血管拡張薬として狭心症や高血圧症に対して用いられた薬剤であり、血行力学的には、末梢血管抵抗の減少、心筋酸素消費量の減少および冠動脈血流量の増大などをもたらすとされている¹⁾。いっぽう、心筋収縮力に対しては、実験的には低用量 (5 mg/kg) で影響を与えず、高用量 (10 mg/kg) ではじめて抑制効果を示す¹⁾。臨床的に使用される用量では、心機能高度低下例においても、心不全の著名な憎悪をきたすことも少なく、心臓に対する陰性変力作用が末梢血管抵抗の低下による後負荷の減少により打

*土浦協同病院循環器センター内科

ち消されることによるものと考えられている¹⁾。ただし、アミオダロン適応例には高度心機能障害を基礎に有するものが多く、基礎心疾患の進行を念頭に入れる必要がある。現に、アミオダロン投与中の重症心不全の報告もある⁵⁾。

電気生理学的作用および抗不整脈作用

当初、アミオダロンは、細胞の脱分極には殆ど影響を与えず、活動電位持続時間を延長し、それに伴い有効不応期を電位依存性に延長することから、Singh と Vaughan-Williams によりⅢ群抗不整脈薬に分類された⁶⁾。この活動電位持続時間の延長は、細胞膜に対する K⁺ イオンの遅延外向き電流の抑制によるものと考えられている⁷⁾。ただし、高濃度では Na チャンネルや Ca チャンネルも同様に抑制することが示されている⁷⁾。アミオダロンは、このような細胞膜に対する効果以外に、 α , β 交感神経系に対する非競合的拮抗作用や⁸⁾、抗甲状腺ホルモン作用による抗不整脈作用を有する⁹⁾ことが知られており、アミオダロンの抗不整脈作用機序は複雑であり不明な点も多い。

心房、心室、刺激伝導系に対する臨床電気生理学的効果として、洞結節自動能の抑制、房室結節有効不応期および伝導時間 (A-H 時間) の延長、心房筋、心室筋の有効不応期の延長などが認められる (表1)。His-Purkinje 系の伝導抑制は殆ど認められず、H-V 時間は不変のことが多い⁹⁾。また、心室筋の有効不応期の延長は心房筋に比し軽度である⁹⁾。副伝導路に対しては、順行性には有効不応期を著明に延長するが、逆行性には効果が少いといわれている¹⁰⁾。

臨床成績

I) 心室頻拍、心室細動に対する効果

1) 外国における成績

ヨーロッパ、南アメリカ、カナダなどにおいては米国に先駆けてアミオダロンが、心室性不整脈に対して使用され、例外なく高い有効性が報告されている¹⁾。因に Rosenbaum らの報告では87%の症例で心室頻拍、心室細動の再発が予防されている¹¹⁾。米国における12の主要施設における、他剤無効の難治性心室頻拍/心室細動に対する治療成績をみると延べ約900症例に、初期負荷量 600-1400 mg, 維持量 200-1200 mg のアミオダロンを投与して、平均8.6-24カ月の経過観察期間に、心室頻拍 (非持続性も含む) の再発が0-60%, 突然死が0-30%, に認められている (表2)¹²⁾。この表から著書が計算して得られた心室頻拍の平均再発率は約15%, 平均突然死亡率は9%でありアミオダロンの高い有効性が示されている。

2) 本邦における成績

本邦における、再発性心室頻拍/心室細動74例を対象とした臨床試験では、初期負荷量 400-600 mg (400 mg が75%), 維持量 200 mg のアミオダロンが投与され、平均7カ月間の観察期間において、心室頻拍/心室細動の再発予防率は約90%と極めて高い有効率が示された³⁾。

3) アミオダロンの有効性の指標

アミオダロン投与の対象が、致命的再発性心室頻拍/心室細動であることから、アミオダロンの有効性を予測する指標が得られることが望まれる。ただし、通常の抗不整脈薬とは異なりアミオダロンにおいては、心室プログラム刺激による心室頻拍誘発抑制効果と実際の再発予防効果とは解離があることがいわれ、ホルター心電図における効果からも予後の予測が困難であることが知らされている¹²⁾。しかしながら、最近の報告によれば、血中濃度が治療域に達する期間 (投与開始から2-4週間後) を待機して行った心室プログラム刺激試験により、心室頻拍誘発が抑制されれば予後

表1 アミオダロンの電気生理学的効果
AMIODARONE ELECTROPHYSIOLOGY

	Automaticity	Conduction	Refractoriness
SA node	—	0/-	0
Atrium	—	—	+
AV node	—	—	+
Accessory pathway	0	—	+
His-Purkinje	0	0/-	+
Ventricle	—	0	+

0=no effect; +=increased; -=decreased.

(文献9より引用)

表2 心室頻拍/心室細動症例におけるアミオダロンの治療成績

Demographics and Response to Treatment of Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation with Amiodarone																	
Ref.	No. pts.	Age(yr)*	Sex		Heart Disease (CAD)	EF*	Arrhythmia				No. prev. drugs*	Dosage			Recurrences		
			M	F			CA	VTs	VTns	VPDs		Load (mg/d wk)	Maint (mg/d)	Other AA±	F/U (mo.)*	VT	SD
1	22	50	19	3	19(13)	—	10	—	12	—	2+	600-1,200	1,200	—	0.25-16	0 (0%)	0 (0%)
2	45	51.5	37	8	35(30)	—	16	24	5	—	4+	800 × 6-8	200-600	13	12.7	27 (60%)	2 (4%)
3	9	56	9	1	9(1)	—	1	5	3	—	+	400-800 × ?	—	13	10-24	3 (23%)	0 (0%)
4	51	17-74	8	1	50(39)	.37	19	32	—	—	4+	1,400 × 1-5	400-800	9	8.6	7 (14%)	4 (8%)
5	24	65	18	6	24(19)	—	14	10	—	—	5	800-1,200 × 1-4	400-800	+	11.5	6 (25%)	0 (0%)
6	96	56	83	13	91(68)	—	29	52	15	—	1-4+	600-1,800 × 1-4	200-600	0	15	3 (3%)	2 (2%)
7	68	—	—	—	68(46)	—	22	50	23	—	3.5	800 × 2-4	200-600	5	10.9	12/50 (24%)	—
8	154	63	130	24	—	.34	36	118	—	—	2.5	800 × 1	600	36	14.2	15 (10%)	18 (12%)
9	70	59	56	14	70(50)	.40	16	51	3	—	2+	1,200 × 1	200-600	+	11	8 (11%)	4 (6%)
10	42	61	33	9	40(36)	.30	+	+	—	—	6	960* × 2*	491*	0	9.8	6 (14%)	5 (12%)
11	74	59	63	11	71(63)	—	21	50	—	—	3.2	1,400 × 5-7 d	200-800	0	13	15 (20%)	7 (9%)
12	17	38-73	17	0	16(16)	—	2	15	—	—	+	1,000-1,400 × 10-14 d	—	0	18.6	2 (12%)	1 (6%)
13	100	61	86	14	100(100)	.25	33	67	—	—	2.6	1,000 × 1; 800 × 1	400-600	0	12-18	38 (38%)	—
14	13	59	12	1	13(9)	.32	9	4	—	—	5	1,200 × 2	400-800	0	24	4 (31%)	1 (8%)
15	42	60	36	6	40(31)	.36	17	25	—	—	4.6	1,000-1,600 × 2	200-800	0	22	8 (19%)	10 (24%)
16	37	55	28	9	9(26)	—	—	—	—	—	—	800 × 2-3	400-800	17	14.1	3 (8%)	11 (30%)

AA = antiarrhythmic agents; CA = cardiac arrest; CAD = coronary artery disease; EF = ejection fraction; F/U = follow-up; ns = nonsustained; S = sustained; SD = sudden death; VPDs = ventricular premature depolarizations; VT = ventricular tachycardia; * = mean value (when reported); ± = number of pts. (when reported); — = data not reported; + = exact number not specified.

(文献12より引用)

は良好と考えられ、たとえ心室頻拍が誘発された場合でも、心室頻拍が緩徐となり血行動態的に安定すれば、致命的心室頻拍の再発は少ないと考えられるようになってきている^{5,12)}。従って、経口投与開始2-4週間後の心室プログラム刺激を含む電気生理学的検査は、アミオダロンの有効性の予測、さらには併用抗不整脈薬の決定などに有用と考えられる。

II) 上室性頻脈に対する効果

心房粗細動については、心室応答の減少や洞調律の回復効果を認め、WPW 症候群においては副伝導路の順行性有効不応期を延長し有効であると報告されている^{4,10)} が、現時点では本邦においては適応は稀であり、紙面の都合もあり詳細は省略する。

副作用

アミオダロン投与に伴う最大の問題点として、全身諸臓器にわたる多彩な合併症の出現がある(表3)⁵⁾。致命的な合併症としては、催不整脈作用 (proarrhythmia) 以外に間質性肺臓炎がある。発生頻度は1-14%で、そのうち10-20%が死亡するといわれ、肺拡散能 (DL_{CO})を指標とした注意深いスクリーニングが必要である⁵⁾。甲状腺機能異常 (thyroxine および reverse T₃ の上昇) は高頻度に出現するが、臨床的に問題となる機能異

表3 アミオダロンの副作用

Reported Side Effects of Amiodarone.

Cardiac	Neurologic
Sinus bradycardia	Central nervous system
Heart block	Peripheral neuropathy
Congestive failure	Ocular
Proarrhythmia	Corneal deposits
PM capture failure	Impaired vision
Increased DFT	Dermatologic
Pulmonary	Photosensitivity
Dysfunction	Blue discoloration
Pneumonitis	Thyroid
Asthma exacerbation	Hypothyroidism
Gastrointestinal	Hypertthyroidism
Increased transaminases	Other
Hepatitis	Epididymitis
Intolerance	Increased blood glucose
Renal	Increased triglycerides
Renal dysfunction	

(文献5より引用)

常は稀で、投与中止により回復する⁵⁾。角膜色素沈着 (corneal microdeposits) は慢性経口投与例では殆ど必発の合併症であるが、視力障害を伴うこともなく投与中止により消失する⁵⁾。その他、中枢・末梢神経系、皮膚、肝臓、消化管などに機能的あるいは器質的合併症がみられている。これら合併症の出現は、投与量や投与期間と関連することが疑われるが明らかとはなっていない。米国の多施設において経験された合併症の出現頻度を表4に示す⁵⁾。

表4 アミオダロンの副作用の出現頻度
Incidence of Major Adverse Effects of Amiodarone in Eight Studies.

	FOGOROS ET AL.	GREENE ET AL.	HAFFAJEE ET AL.	MASON ET AL.	MORADY ET AL.	McGOVERN ET AL.	SMITH ET AL.	WAXMAN ET AL.
No. of patients	96	70	122	1307	154	80	242	51
Mean follow-up (mo)	8	11	9	13	14	15	24	9
	<i>percent of patients</i>							
Adverse effect								
Overall	73	93	30	64/87	51	86	59	55
Bradycardia	1	5	3	8	1	5	2	10
Congestive heart failure	0	13	2	11	1	0	—	14
Proarrhythmia	3	0	0	2	1	5	2	2
Pneumonitis	7	10	1	13/23†	5	5	1	10
GI intolerance‡	4	80	15	18	8	34	17	—
Hepatitis	1	0	0	—	0	1	0	4
Neurologic effects	20	74	19	27	35	38	17	10
Impaired vision	—	7	3	13	6	3	13	6
Skin photosensitivity	12	24	20	12	5	9	24	2
Blue skin	4	3	—	5	2	4	5	4
Hypothyroidism	11	4	1	5	4	1	3	0
Hyperthyroidism	3	0	2	2	2	0	4	2
Amiodarone withdrawal§	15	19	9	16/27†	10	18	26/43†	22

(文献5より引用)

他剤との相互作用 (interaction)

β 遮断薬や digitalis 薬との相互作用で、洞性徐脈や房室ブロックが生じることがある。キニジンやプロカインアミドとの併用では、これら I 群抗不整脈薬の血中濃度が上昇し、催不整脈作用を示すことがある。ワーファリンとの併用では、その作用が増強され出血傾向が助長されることがある。これら以外にも種々の抗不整脈との相互作用があることが知られている。

終わりに

アミオダロンは、現時点では最も強力な抗不整脈薬であり、本薬により多大の恩恵を受ける患者がいることは事実である。ただし、複雑な薬理作用、薬物動態、さらに薬効評価の難しさ、多彩な合併症や薬物との相互作用などの問題があり、適用の決定、投与方法の決定、投与例の経過観察に関して、十分な知識をもって慎重に望むべきであると思われる。

文 献

- 1) Ezri, M., Shima, M. A., Denes, P.: Amiodarone: A review of its clinical and electrophysiologic effects. Clin. Prog. Pacing and Electrophysiol. 1: 20-29. 1983.
- 2) 家板義人, 青沼和隆, 白井隆則, 他: 難治性再発性心室頻拍症に対する amiodarone の使用経験. 臨床薬理 16: 237-238, 1985.
- 3) 加藤和三, 笠貫 宏, 杉本恒明, 他: 再発性の心室細動, 心室頻拍に対するアミオダロンの臨床効果と

安全性の検討. 臨床医薬 6: 2311-2338, 1990.

- 4) 山口 敏: 不整脈の治療 薬物治療—III群抗不整脈薬. 最新内科学大系31, 中山書店, 東京, 381-391頁, 1990.
- 5) Mason, J. W.: Amiodarone. N Engl J Med 316: 455-466, 1987.
- 6) Singh, B. N., Vaughan-Williams, E. M.: A fourth class of antidysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity on atrial and ventricular intracellular potentials and other features of cardiac function. Cardiovascular Research. 6: 109-119, 1972.
- 7) Neliat, G, Ducoret P., Moreau M., et. al.: Effects of butoprozine on ionic currents in frog atrial and ferret ventricular fibres. Comparison with amiodarone and verapamil. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 255:237-255, 1982.
- 8) Charlier, R.: Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoreceptors. Br. J of Pharm acol. 39:688-674, 1970.
- 9) Camm, A. J., Bexton, R. S.: The cardiac electrophysiology of amiodarone. In Krikler D. M., Mckenno, W. J., and Chamberlain, D. A. (eds). Amiodarone and Arrhythmias. Pergamon Press, Oxford, pp. 19-24, 1983.
- 10) Wellens, H. J. J., Lie, K. I.: Bar, F. W., et al.: Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am. J. Cardiol. 38:189-94, 1976.
- 11) Rosenbaum, M. B., Chiale, P. A., Halpern, M. S., et al: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am. J. Cardiol. 38:934-944, 1976.
- 12) Dicarlo, L. A., Morady, F.: Variables predictive of recurrent ventricular tachycardia of Ventricular fibrillation during chronic therapy with amiodarone. Clin. Prog. Electrophysiol and Pacing 4:409-418, 1986.