

徐脈性不整脈の薬物療法

松本万夫*

はじめに

徐脈性不整脈の治療は、まず他の不整脈の治療と同様に、その原因の有無、その原因の性質により選択される。原因が除去可能であれば、まず原因の除去が行われるべきであろう。また、その原因が薬物によりコントロールされ安いか否か、一時的か慢性的かによっても治療法が選択される。現在では、ペースメーカ療法が確立してきたため、薬物療法はその効果の不安定性と副作用出現の可能性から好まれず、多くの場合ペースメーカ療法が主体となっている。しかしながら、一時的な徐脈や治療を緊急的に必要とする場合には、経静脈的に薬物を投与し、緊急ペーシングまでのつなぎとしたり、またごく一時的な場合は、薬物療法のみで十分な治療ともなり得る。また、慢性的な徐脈であってもペースメーカ植え込みを好まない患者や、症状の無い徐脈に対しては、薬物療法が考慮される。しかしながら、頻脈性不整脈に対する抗不整脈剤の開発進歩に対し、徐脈に対する、薬物は限られていると言わざるをえない。しかし、これら古典的な薬剤も緊急時には必要なものであり、その作用と副作用、適切な使用法を理解しておく必要がある。さらに、特殊な状況下では、選択すべき薬物も異なってくる。これら徐脈性不整脈に対する薬物療法について自験例を含め概説する。

徐脈性不整脈の発生

心臓の自動性は洞結節の自動能と特殊伝導系の伝導性により営まれている。洞結節の自動能は電気生理学的には、Ca 電流、遅延緩徐内向き K 電

流 (I_k) の脱活性化、または I_h 電流によるとされている¹⁾。また、房室伝導の中継点である房室結節では主に Ca 電流が、他の伝導系では Na 内向き電流がその主体をなしている。これらの自動性と伝導性が機能的にまたは器質的に障害されたとき徐脈が発現する。心電図上では、徐脈はこれら自動能の抑制、即ち洞機能障害による徐脈と房室伝導系の障害、さらに両者が合併したものに分類される (表 1)。これら自動能に影響する因子としては図 1 にあげられているものがあり、さらに徐脈の具体的原因としては表 2 で示されているよ

表 1 徐脈性不整脈

- | |
|-----------------|
| 1) 洞機能不全による徐脈 |
| 洞徐脈 |
| 洞房ブロック |
| 洞停止 |
| 徐脈頻脈症候群 |
| 2) 房室伝導障害 |
| 房室ブロック |
| 徐脈性心房細動 |
| 3) 洞機能不全と房室伝導障害 |

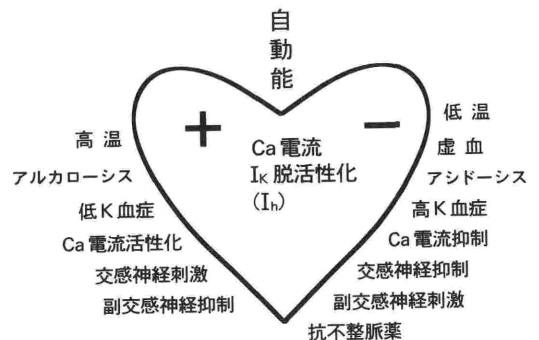


図 1

*埼玉医科大学第 2 内科

表2 徐脈性不整脈の原因

1) 薬物の副作用
ジギタリス剤
βブロッカー
Ca拮抗剤
Ia, Ic群の抗不整脈剤
抗精神病薬
H ₂ 拮抗剤
2) 電解質, 酸塩基平衡異常
高K血症
アシドーシス
3) 副交感神経緊張亢進
迷走神経反射 (スポーツ心臓)
4) 洞結節, 房室結節の器質的障害虚血性心疾患 (迷走神経反射によるものも有る)
炎症, 感染 (リウマチ熱, 心筋炎, 膠原病)
心筋症
筋ジストロフィー
変性疾患
サルコイドーシス
アミロイドーシス

うなものがあげられる。同一原因が自動能と伝導性を障害することもあれば、一方のみを障害する場合もある。また、複数の原因が重なり、徐脈が生じている場合もある。また一時的なものもあれば慢性的なものもある。従って、治療を効果的に行うためには病状の把握がまず重要となる。

薬物療法の対象となる徐脈性不整脈と薬物

上記の原因により生じた不整脈のうち、重篤な臨床症状を呈するかまたはその危険性の高いものが治療の対象となる。不整脈が一時的、一過性に出現する場合と慢性的に持続する場合また、断続的に出現したり、頻脈と交互に出現する場合などがある。これの原因も異なることもあり、状況に応じた治療が肝要であろう。

徐脈性不整脈が一過性に出現するものは、その機序として迷走神経反射によるものが多い、また心筋梗塞、心筋再灌流不整脈、炎症性心筋疾患などがあげられる。これらに対して従来から副交感神経遮断剤すなわち硫酸アトロピンの静注、交感神経刺激剤 (イソプレテレンール) の点滴静注が行われている。炎症に対してはステロイド治療の効果も期待される。また、急性下壁心筋梗塞に見られる房室ブロックでは早期のもの (発症から24

時間以内) は硫酸アトロピンが著効する。亜急性期になるとアデノシンが蓄積するために房室ブロックが生じるとされ、アトロピンよりもキサンチン系製剤が効果的であるとの報告がある²⁾。図2は発症後24時間の心筋梗塞症例 (65歳, 女性) の心電図で2:1の房室ブロックを呈していた。一時的ペースメーカ挿入時に、ヒス束心電図を記録した (図3)。コントロールでは房室伝導時には、

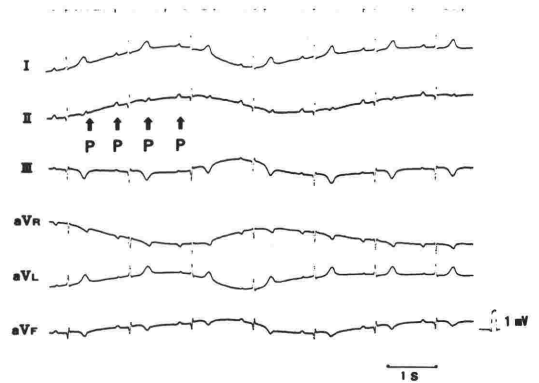


図2

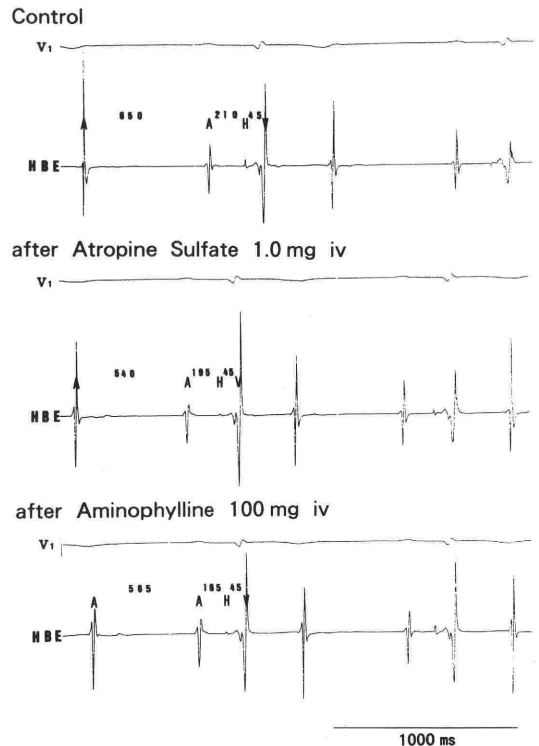


図3

AH210msec, HV45msec, であったが, 硫酸アトロピン 1 mg 静注後には AH195msec, HV45msec と AH 時間の短縮が認められた. さらに, ネオフィリン 100mg を静注したところ, AH165msec, HV45msec と AH 時間がさらに短縮した. 2:1 房室ブロックは依然として認められるものの房室伝導の改善が認められた. 以上の如く, 理論的には可能性のある治療法であると思われた.

慢性的な治療の対象は, おおむねペースメーカー植え込みの適応基準の指針である ACC/AHA のペースメーカー植え込み適応ガイドライン³⁾(表 3) で示されている Class 1, Class 2 に分類される徐脈性不整脈が対象となると思われる. その詳細は他の文献を参照していただきたい. いずれにしろ, 徐脈によりなんらかの症状を呈する場合には治療の対象となる. これらに対しては交感神経刺激剤, 副交感神経遮断剤, キサンチン系製剤が経口的に用いられる. 特に, 若年者で顕著な徐脈を呈しながら自覚症状が無い症例に対しては先ず薬物療法が試みられる. 図 4 は入社時検診にて徐脈を指摘されて来院した 23 歳男性の標準 12 誘導心電図である. 洞性徐脈と左室高電位を認めたが特に自覚症状は無かった. 念の為にホルター心電図を行った

ところ図 5 のように夜間に高度の徐脈になり, 最大 5.8 秒に及ぶポーズが認められた. このため, 臨床電気生理学的検査を施行した. 薬理学的除神経下では洞機能 (SNRT500msec, SACT60msec) 房室伝導 (AVN ERP340msec (BCL545msec), Wenckebach rate170bpm) に全く異常は認められず, 迷走神経の過緊張による徐脈と思われた. 特に夜間の徐脈が強くなることから就寝前に硫酸アトロピン 1.0mg 服用とした. 図 6 は治療後のホルター心電図記録で, 高度の房室ブロックは改善し, ポーズは最大 3 秒前後となった. このため, 本例はペースメーカー植え込みは行わず薬物療法にて経過観察中である.

最近の徐脈に対する薬物療法では, 他に, 新しい β 1 アゴニストのデノパミン⁴⁾ やキサンチン系製剤⁵⁾, 徐脈頻脈症候群に対する内因性交感神経刺激作用を有した β ブロッカー (ピンドロール⁶⁾, セリプロロール⁷⁾ など) などの有用性の報告がある.

以上のように, 薬剤療法は症例によって適宜使い分けることにより, 臨床的には有用性が高くなると思われる. また, これら薬剤の使用にあたってはそれぞれの作用副作用を熟知しておかなければ

表 3 ペースメーカー植え込み適応の指針

(ACC/AHA 合同委員会の指標から改変してまとめたもの)

Class 1 : 絶対的適応

症状が明かな徐脈性不整脈 (Symptomatic Bradycardia)

- 1 : 後天性慢性, または反復性完全房室ブロック
- 2 : 先天性完全房室ブロック
- 3 : 2 度房室ブロック
Mobitz II 型のみでなく, Wenckebach 型でも症状が明かなものは適応となる
- 4 : 洞機能不全症候群
- 5 : 薬剤抵抗性の意識障害を呈する心抑制型頸動脈洞過敏症

Class 2 : 相対的適応

ペースメーカー植え込みが行われる種々の条件下で意見が異なるもの

- 1 : 無症状の後天性完全房室ブロック
- 2 : 無症状の Wenckebach 型 (ブロック部位が His 束内または以下), Mobitz II 型の 2 度房室ブロック
- 3 : 2 束または 3 束ブロックが認められるが症状との関連が明かでないもの
- 4 : 急性心筋梗塞中に完全房室ブロック Mobitz II 型の房室ブロックを起こした患者
- 5 : 洞機能不全で毎分 40 以下の徐脈で, 症状があるが関連性が明かでないもの

Class 3 : 適応にならないもの

- 1 : 洞機能不全で毎分 40 以下の徐脈であるが症状が全くないもの
- 2 : 2 束ブロックがあるが症状の既往もないもの
- 3 : 無症状の Wenckebach 型, 第 2 度房室ブロック (ブロック部位が房室結節内)
- 4 : 意識喪失発作やめまいなどの意識障害が徐脈とは関係ないことが確認されているもの

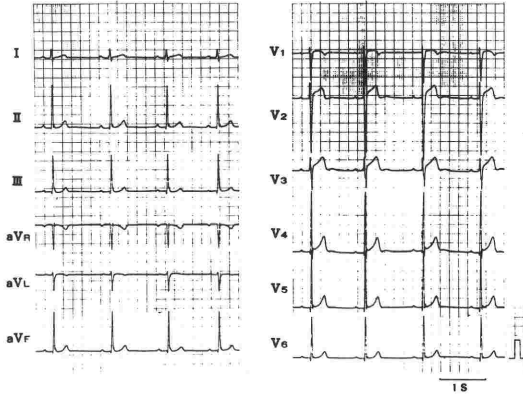


図 4

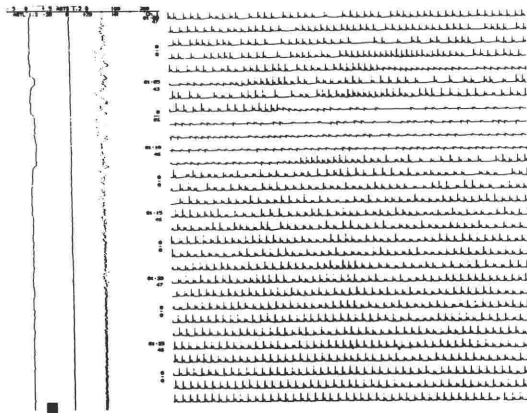
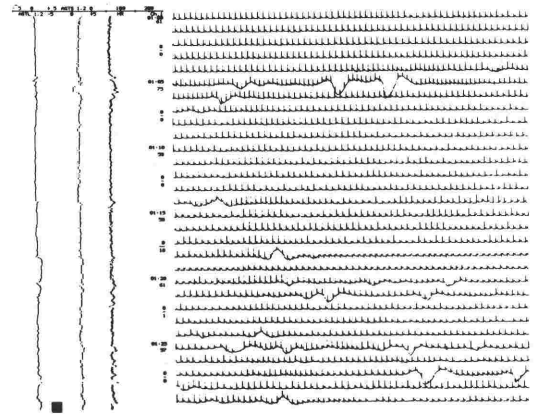


図 6

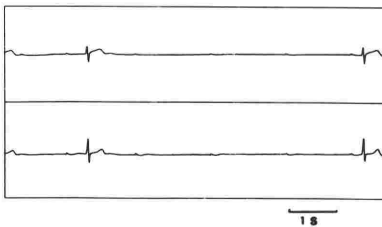


図 5

ばならないことは言うまでもない。

次に主な薬剤とその作用，副作用を示す。

副交感神経遮断薬

作用：心臓副交感神経リセプター部位におけるアセチルコリンとの拮抗作用と，交感神経末端に作用し，交感神経末端からのカテコールアミンの遊離抑制を遮断する。

薬剤：硫酸アトロピン

用量：0.5mg (1 アンプル) 静注，1.5～3.0mg

/day 分 3。

副作用：外分泌抑制 (口渴，皮膚乾燥，胃液分泌低下)，便秘，排尿困難，散瞳，眼圧上昇，精神症状 (幻覚，せんもう，意識消失)

交感神経作動薬

作用：心臓交感神経リセプターに対しアゴニストとして作用する。

薬剤：イソプロテレノール (プロタノール)

用量：0.01～0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で点滴静注，0.1mg を皮下注，45～60mg/day 分 3 経口。

薬剤：硫酸オルシプレナリン (アロテック)

用量：30mg/day 分 3。

薬剤：デノパミン (カルグート)

用量：15～30mg/day 分 3 経口。

副作用：血管拡張作用による低血圧 (イソプロテレノール)，頻脈性不整脈の出現，顔面紅潮，発汗，頭痛，悪心嘔吐，発疹。

内因性交感神経刺激作用を有する β 遮断剤

作用：頻脈の抑制作用 (β 遮断作用)，徐脈の改善作用 (部分的 β アゴニスト作用) を有する。

薬剤：ピンドロロール (カルビスケン)

用量：15mg/day 分 3 経口。

副作用：心機能抑制，徐脈。

(同様の薬剤：セリプロロール，キサモテロール)

キササンチン系製剤

作用：フォスフォジエステラーゼ (PDE) 阻害剤で，細胞内サイクリック AMP 増加作用と，プリンナージックリセプターに対する拮抗作用を有する。また，交感神経活動増加作用を有する。

薬剤，用量：ネオフィリン 250mg を 10～15分 で 静注。テオドール 400mg/day (血清濃度：10～50 μ g/ ℓ) 分 2 経口。

副作用：悪心嘔吐，呼吸異常，失神，頻脈性不整脈誘発。

おわりに

以上，徐脈性不整脈の薬物療法の概要を述べた。迷走神経反射を原因とする機能的な徐脈に対しては薬物療法が奏功するが，器質的な原因による慢性的徐脈に対しては現在のところ薬物療法には限界がある。しかし，このような症例のなかには種々の理由によりペースメーカを植え込むことが困難であったりする場合もある。また，ペースメーカ植え込みにも血栓塞栓，静脈閉塞，感染，手術による精神的肉体的苦痛などの問題がある。このよ

うなことを考慮すると，ペースメーカ治療のみに頼らず，徐脈の機序と原因を症例毎に究明し，従来の薬剤の応用と新薬の開発を含め，より安定した徐脈改善効果を有する薬物療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) 平岡昌和：イオンチャンネルと不整脈 日本内科学会雑誌 Vol80：1026～1030, 1987
- 2) Shan PK, Nalos P, Peter T：Atropine resistant post-infarction complete AV block: Possible role of adenosine and improvement with aminophylline. Am Heart J 113：194～195, 1987
- 3) Dreifus LS, Gillette PC, Fisch C, et al：Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. J Am Coll Cardiol 18：1～13, 1991
- 4) 小林洋一，中村 淳，矢沢 卓，他：徐脈性不整脈に対する TA-064 の効果 呼と循 34：875～882, 1986
- 5) Kragie L, Sekovski B：Theophylline-An alternative therapy for bradyarrhythmia in the elderly. Pharmacotherapy 12：324～330, 1992
- 6) Schamp DJ, Carliner NH, Peters R：Pindolol therapy for bradycardia/tachycardia syndrome. Can J Cardiol 3：212～214, 1987
- 7) 水谷 登，森光 春，国見知明，他：徐脈頻脈症候群に対する Celiprolol の効果. 臨床医薬 6：253～260, 1990