

特集

頻脈性不整脈に対する薬物療法の現状と問題点

加藤 貴雄*

はじめに

CAST 報告¹⁾²⁾以来、臨床の現場では期外収縮など比較的軽症な不整脈に対する抗不整脈薬長期投与に関しては、その治療適応あるいは薬剤選択に大幅な軌道修正が行われつつあるようである。しかし、ここで述べる頻脈性不整脈はいずれも強い自覚症状を伴い、しばしば重篤な臨床所見を呈することもまれではなく、積極的な治療の適応となることが多い。

近年、カテーテルアブレーションを初めとする種々の強力な非薬物治療あるいは外科治療が開発され、さまざまな頻脈性不整脈の治療にも適用されるようになってきたが、本章では薬物治療を主体に、我が国における頻脈性不整脈治療の現状あるいは問題点などについて述べる。

I. 治療の考え方

治療の対象となる頻脈性不整脈には、発作性上室性頻拍、発作性心房細動・心房粗動、慢性心房細動・心房粗動、心室頻拍などがある。これらの頻脈性不整脈の治療にあたっては、治療の目的をどこに置くかによって、図1に示すように(1)頻脈発作の停止、(2)再発予防、(3)心拍数コントロール、(4)根本治療、の4つに分けて考える必要がある。

頻脈発作を停止させるには、一般に抗不整脈薬の静脈内投与が行われるが、経口薬の頓用が有効な場合もある。薬物治療に抵抗する場合にはペーシング、直流通電などの電気的治療による発作停止が試みられる。

頻脈発作の再発を予防するには、抗不整脈薬を長期にわたって経口投与するのが一般的であるが、

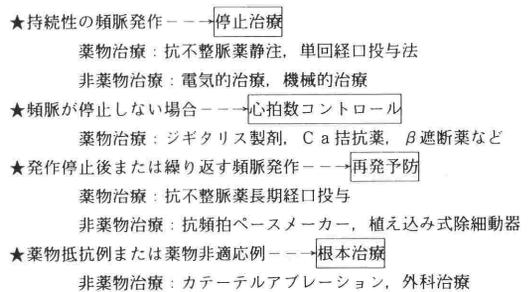


図1 頻脈性不整脈に対する治療の考え方

再発予防が不十分な場合あるいは慢性化する場合にはジギタリス、β遮断薬、Ca拮抗薬などを用いて心拍数のコントロールを図る。

不整脈の原因を含めて根本的に治療するためには、カテーテルアブレーションや外科治療などの非薬物治療が主体となる。

以下、これらの頻脈性不整脈治療法のうち、最近注目されている2、3の治療法について述べる。

II. 抗不整脈薬単回経口投与方法による上室性頻脈発作の停止

従来から、上室性頻拍や心房細動の発作を停止させようとする場合には、抗不整脈薬を静注で用いて薬物血中濃度を一気に上げるのが一般的である。しかし、最近開発された一部の新しい抗不整脈薬では、単回経口投与方法も有効であることが示されている。これらの薬剤は、生体内利用率が高く、消化管からの吸収が速やかでTmax（最高血中濃度到達時間）が短いことから、静脈内投与と変わらない程度に急速な血中濃度の上昇が得られるからと考えられる。

*日本医科大学第1内科

実際、発作性上室性頻拍ならびに発作性心房細動に対して、ピルジカイニドを単回経口投与した著者らの施設における成績を図2に示す³⁾。頻脈発作17例（上室性頻拍7例、心房細動10例）に対して、ピルジカイニド150～200mgを単回経口投与したところ、上室性頻拍では6例（85.7%）、心房細動でも6例（60%）で停止効果が得られた。またこの際、薬剤頓服から不整脈停止までの時間は、12例中11例が60分以内で、多くは30分前後と短時間であった。

短時間に高い停止効果が得られたというこの成績から、それぞれの患者において一度停止効果を確認しておけば、次回からは薬剤を患者に携帯させ、発作が起こったら自分で服用して発作を止めるということが可能になり、臨床的有用性は高い。

Ⅲ. 抗不整脈薬長期経口投与による 頻脈発作再発予防

抗不整脈薬を長期にわたって経口投与し、頻脈性不整脈の再発予防を図る場合には、それぞれの頻脈性不整脈の発生機序、さらには基礎疾患、基礎の心機能、合併症などを十分に考慮した薬剤の選択、ならびに投与量の調節が不可欠である⁴⁾。

最近、我が国における不整脈の専門家が、これらの頻脈性不整脈に対して実際どのような薬剤を用いているのかを大規模調査した、日本心臓財団助成の『不整脈の薬剤長期治療計画に関する研究（JALT-1）』が行われた⁵⁾。この成績の一部を以下に示す。

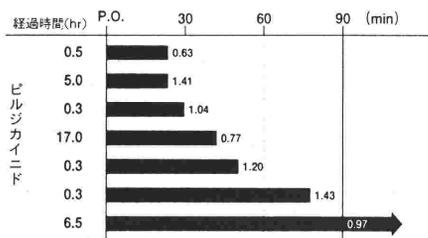
表1は、JALT-1において調査対象となった不整脈の種類とその例数であるが、心室性ならびに上室性期外収縮が全体の2/3を占め、本章の対象である頻脈性不整脈は全体の1/3で、心房細動・心房粗動が約20%、上室性頻拍が約10%、心室頻拍は約5%であった。

(1)上室性頻拍に対する治療方針

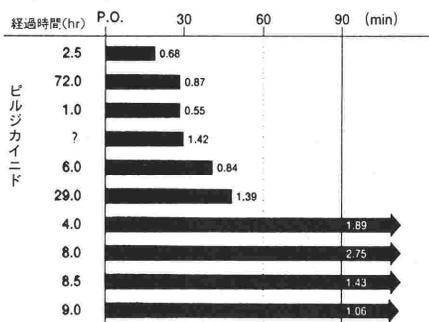
JALT-1調査において、上室性頻拍に対する長期治療方針が固定された際、表2上段に示すように107例中23例（21.5%）では無投薬で経過観察とされたが、84例（78.5%）では何らかの薬剤を長期に用いることとしていた。長期に用いた薬剤の内容は、下段に示すようにベラパミルが圧倒的に多く、次いでジソピラミド、β遮断薬の順で、上室性頻拍の発生機序を考慮した薬剤選択が行われているものと考えられた。また、2種類以上の薬剤を併用する必要のあったのが21例（25%）であった。

(2)心房細動・心房粗動に対する治療方針

表3のように、無投薬で経過観察は34例（16.9%）、何らかの薬剤を長期投与しているのが167例（83.1%）で、上室性頻拍に比して薬剤を必要とする率が高かった。使用した抗不整脈薬は、ジソピラミドが約20%と最も多かったが、シベンズリン、プロパフェノン、アプリンジン、フレカイニド、ピルジカイニドなどIa群、Ic群の新しい薬剤も積極的に用いられる傾向があった。さらに2剤以上の併用を余儀なくされた例が



ピルジカイニド単回経口投与による発作性上室性頻拍（PSVT）停止効果
発作発症からの時間を左側に、横軸は単回経口当り後の時間を示す。
発作停止時（停止例）、投与2時間後の血漿中濃度（非停止例）を図中に示す。



ピルジカイニド単回経口投与による発作性心房細動（par）停止効果
発作発症からの時間を左側に、横軸は単回経口投与後の時間を示す。
発作停止時（停止例）、投与2時間後の血漿中濃度（非停止例）を図中に示す。

図2 ピルジカイニドによる発生性上室性頻拍、発作性心房細動の停止効果（単回経口投与）

表1 JALT-1における対象不整脈

不整脈の種類	例数 (%)
心室性期外収縮	603 (55.5)
心房粗・細動	220 (20.2)
上室性頻拍	110 (10.1)
上室性期外収縮	99 (9.1)
心室頻拍	52 (4.8)
その他	3 (0.3)
計	1087

表2 長期治療方針固定時の薬剤—上室性頻拍

薬剤使用の有無	例数 (%)
なし	23 (21.5)
あり	84 (78.5)
計	107

使用薬剤名	例数 (%)
ベラパミル	31 (36.9)
ジソピラミド	13 (15.5)
プロプラノロール	4 (4.8)
アテノロール	3 (3.6)
ピルジカイニド	2
ジベンゾリン	2
プロパフェノン	2
フレカイニド	2
メチルジゴキシン	2
アプリンジン	1
ジゴキシン	1
併用	21 (25.0)
計	84

32.9%に上ったことから、心房細動・心房粗動管理の難しさがうかがわれた。また、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ベラパミル、各種β遮断薬が用いられる頻度も少なくなかった。これは、通常の抗不整脈薬では十分な再発予防効果が得られないため、やむを得ずこれらの薬剤で心拍数のコントロールを図ったものと考えられる。

(3)心室頻拍に対する治療方針

心室頻拍は不整脈そのものの重症度が高いことから、表4上段に示すように無投薬で経過観察しえたのは51例中7例(13.7%)のみで、44例(86.3%)は抗不整脈薬の長期投与を必要とした。

表3 長期治療方針固定時の薬剤—心房粗・細動

薬剤使用の有無	例数 (%)
なし	34 (16.9)
あり	167 (83.1)
計	201

使用薬剤名	例数 (%)
ジソピラミド	33 (19.8)
ジゴキシン	15 (9.0)
ジベンゾリン	12 (7.2)
プロパフェノン	9 (5.4)
アプリンジン	8 (4.8)
フレカイニド	7 (4.2)
メチルジゴキシン	6 (3.6)
ベラパミル	5 (3.0)
ピルジカイニド	5 (3.0)
プロプラノロール	4 (2.4)
アテノロール	3
アミオダロン	1
ジルチアゼム	1
メトプロロール	1
ビンドロール	1
プロカインアミド	1
キニジン	1
併用	55 (32.9)
計	167

使用した抗不整脈薬の内容は、表4下段のように一つの薬剤に偏ることなく、実にさまざまな薬剤が用いられていることが分かる。Ⅰ群薬ばかりでなく、Ⅲ群のアミオダロンや臨床治験中のドフェチライドなども試みられており、かつまた併用例が34.1%にも上っていることから、心室頻拍に対する薬物治療の難しさを反映し、主治医の苦労のあとが読み取れる。

Ⅳ. JALT-1からJALT-2へ

JALT-1の結果、各頻脈性不整脈に対する抗不整脈薬の使い方は、前章で示したような現状であることが判明した。それぞれの不整脈についてみると、発作性上室性頻拍に対してはほぼ発生機序を考慮した的確な薬剤の選択がなされているようであったが、心房細動・心房粗動あるいは心室頻拍では、薬剤の使い方に一定の傾向は見られず、また併用例も多かった。図3に、長期治療方針固定時の薬剤の使用頻度をVaughanWilliams分類

表4 長期治療方針固定時の薬剤—心室頻拍

薬剤使用の有無	例数 (%)
なし	7 (13.7)
あり	44 (86.3)
計	51

使用薬剤名	例数 (%)
アミノダロン	4 (9.1)
ベラパミル	4 (9.1)
メキシレチン	3 (6.8)
フレカイニド	3 (6.8)
ジソピラミド	2 (4.5)
リドカイン	2 (4.5)
プロパフェノン	2 (4.5)
メトプロロール	2 (4.5)
ピルジカイニド	1
ジベンゾリン	1
プロプラノロール	1
アプリンジン	1
ビソプロロール	1
ドフェチライド	1
ジルチアゼム	1
併用	15 (34.1)
計	44

別に示すが、特に心室頻拍での使用薬剤のばらつきが顕著であった。

そこで、これらの点をさらに深く検討するため、頻脈性不整脈のうち“持続性心室頻拍”、“非持続性心室頻拍”、“発作性心房細動”の3つのみに対象を絞って、新たに長期治療方針の決定の経過、治療経過の観察ならびに予後に関しての大規模長期調査を行う“JALT-2”が計画され、平成6年6月から症例の登録が開始されている。

Ⅲ群薬を含めた新しい抗不整脈薬の臨床治験も数多く進行中であり、このJALT-2の結果によって、我が国における頻脈性不整脈に対する長期薬物治療に関して、また新たな視点が開かれるものと期待される。

おわりに

頻脈性不整脈に対する抗不整脈治療の現状と問題点につき、我が国における長期薬物治療に関しての大規模調査 (JALT-1) の成績を中心に述べた。

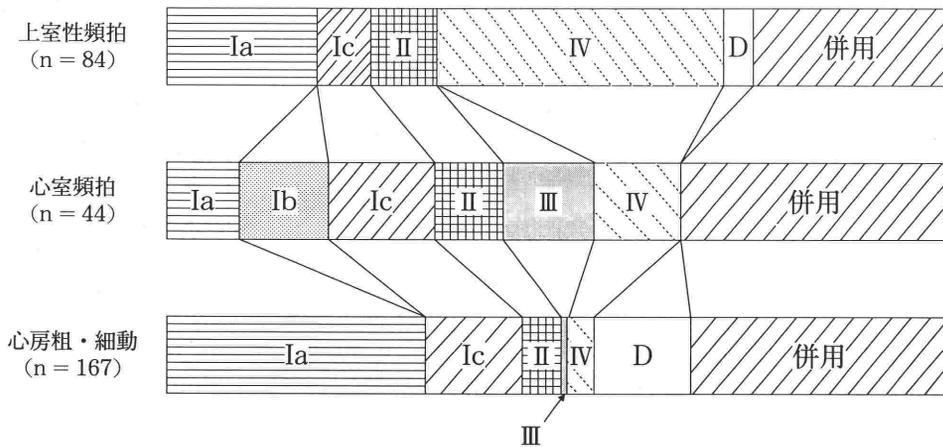


図3 長期治療方針固定時の薬剤—Vaughan Williams 分類別使用頻度

文 献

- 1) The CAST investigators: Preliminary report: Effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321 : 406, 1989
- 2) The CAST investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 324 : 781, 1991
- 3) 新 博次, 他: PSVT に対する抗不整脈薬の電気生理学的薬効評価とその有用性. *Jpn Circ J* 56 (suppl II) : 1451, 1992
- 4) Katoh T, Hayakawa H : Indication and selection of antiarrhythmic drugs for ventricular arrhythmias. *Heart Circ* 5 : 10, 1990
- 5) Harumi K, et al : A survey of antiarrhythmic drug treatment after CAST in Japan. Japanese Antiarrhythmic Drug Long Term Trial-1 (JALT-1) . V th Asian Pasific Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology, 1993