

特集

上室性不整脈の診断と薬物療法

高柳 寛*

上室性不整脈の診断と薬物療法

上室性不整脈は、心室性期外収縮とともに日常の臨床において遭遇する頻度の高い不整脈である。本章では上室性不整脈を、上室性期外収縮と心房細動、心房粗動に分類し、その診断と薬物療法について解説した。

1) 上室性期外収縮の診断と問題点

上室性期外収縮の基礎疾患の基礎疾患は多岐に

わたり、加齢とともにその頻度が増加することが知られている。成因の代表として、リエントリーと異所性自動能があげられ、加えて最近では reflection という概念も提唱されている。

心室性期外収縮が連発すると危険な心室頻拍になるのと同様に、上室性期外収縮が連発すると一過性の心房細動を呈する。発作性上室性頻拍は、別章に記載がある。図1は上室性期外収縮が頻発した67歳男性例で、ホルター心電図上一過性心房細動発作をタコグラムで表した。この例は、後に

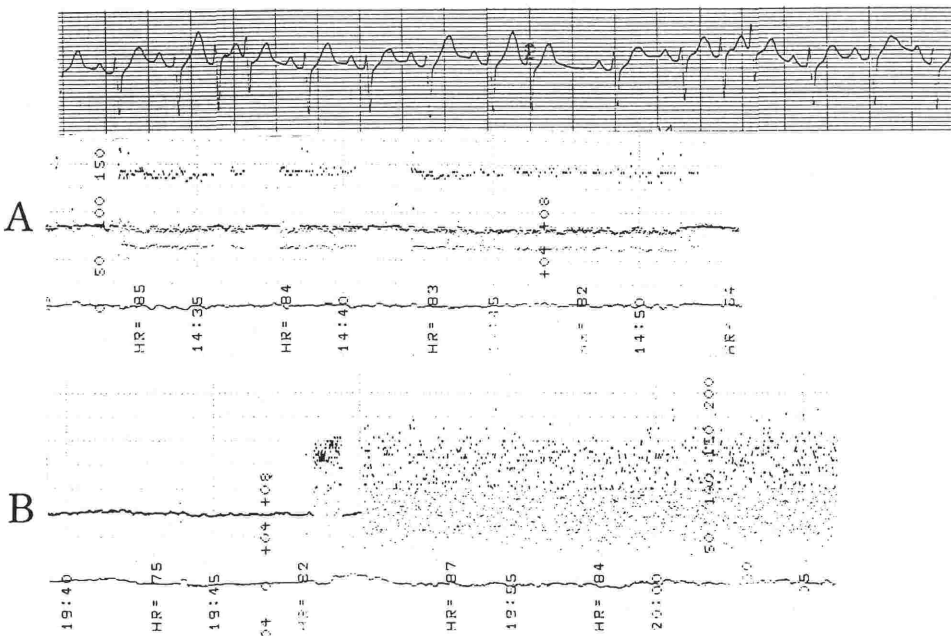


図1 A：上室性期外収縮の連発(14：30-14：55)、B：心房細動への移行(19：50-20：07)

*独協医科大学越谷病院循環器内科

塞栓による小脳梗塞, さらに半年後には左脳梗塞を起こした。

上室性期外収縮による症状のある例に対し class 1 抗不整脈薬が適応となる。症状には個人差が非常に大きい。ホルター心電図上10,000個以上の期外収縮例では症状のある例の方が少ない¹⁾。治療に際しては抗不整脈薬の用量が問題である。

Class1-C 薬である pilsicainide を例にとると, 75mg, 150mg, 225mg 経口投与による上室性期外収縮の平均抑制効果は, 用量の増加にほぼ比例し, 一時間あたりの上室性期外収縮数は減少した (図2)²⁾。

Pilsicainide

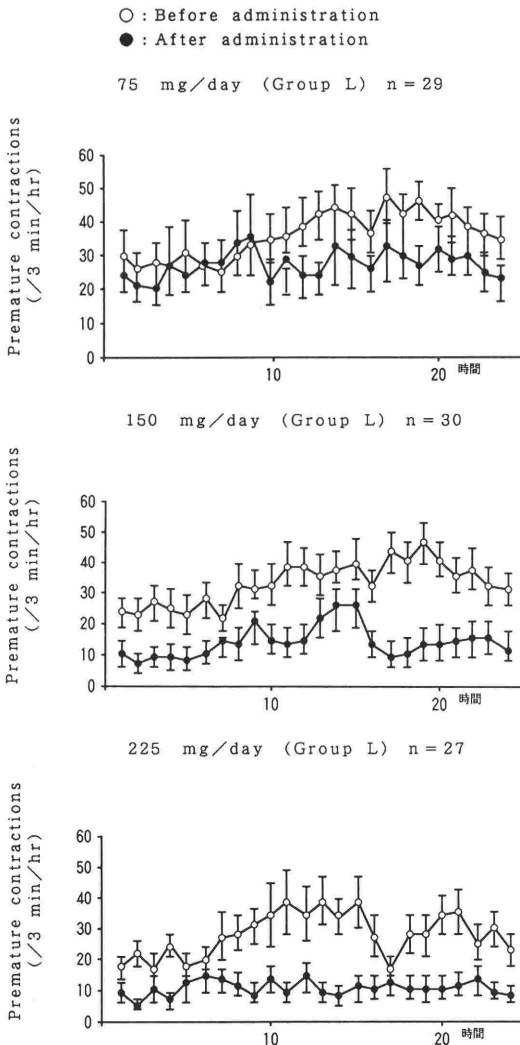


図2 上室性期外収縮に対する抗不整脈薬治療 (Pilsicainide) 文献2) より引用

抗不整脈薬の血中濃度の推移と期外収縮への抑制効果 (pilsicainide, propafenone)

図3には, 当院における pilsicainide150mg経口投与による心室性期外収縮への抑制効果と同剤の血中濃度の推移を提示した³⁾。

上室性期外収縮例での検討ではないが, 入院例での長時間連続心電図モニター法と薬剤の血中濃度を連続的に測定した結果である。症例A, Bでは心室性期外収縮総数は著明に抑制された。Cでは血中濃度が高いが, 心室性期外収縮は60%以上は抑制されなかった。抑制率と血中濃度は必ずしも相関せず, 薬剤に対する反応には大きな個人差があった。

同じ class I-C であるが肝臓で代謝される propafenone450mg経口投与時に血中濃度の推移と心室性期外収縮への抑制効果を見ると, 投与初日の最高血中濃度 Cmax は肝臓での fast pass 効果のため低い値をとるが, その後次第に増加した。しかし心室性期外収縮への抑制効果は pilsicainide と大差がない。

2) 慢性心房細動の診断と問題点

a) 慢性心房細動の成因 心房細動は従来 random reentry により, 心房粗動は ordered reentry によるとされてきた。最近 Brugada らは, 心房表面のマッピングによって明らかな random reentry を呈していた心房細動例が cibenzoline の静注で, 心房粗動に近い ordered reentry に移行した例を報告し, 両者が相互に移行しうる可能性を具体的に提示した⁴⁾。

b) 一過性および慢性心房細動例の基礎疾患別に見た2年間の合併症の相対頻度 (表1)

1980年 Framingham study に報告された結果で, 上から冠動脈疾患, 高血圧, リウマチ性心疾患, うっ血性心不全を男女別に比較している。一過性心房細動であっても慢性心房細動と合併症をおこす相対頻度に差がないことを示している⁵⁾。

c) 慢性心房細動の診断

慢性心房細動に固定した時期を知ることは薬剤あるいは直流通電による除細動の適応を決める上で重要である。さらに基礎心疾患の有無を知るためには, 心エコー法で弁膜症や左房径を調べる。甲状腺機能も調べる。

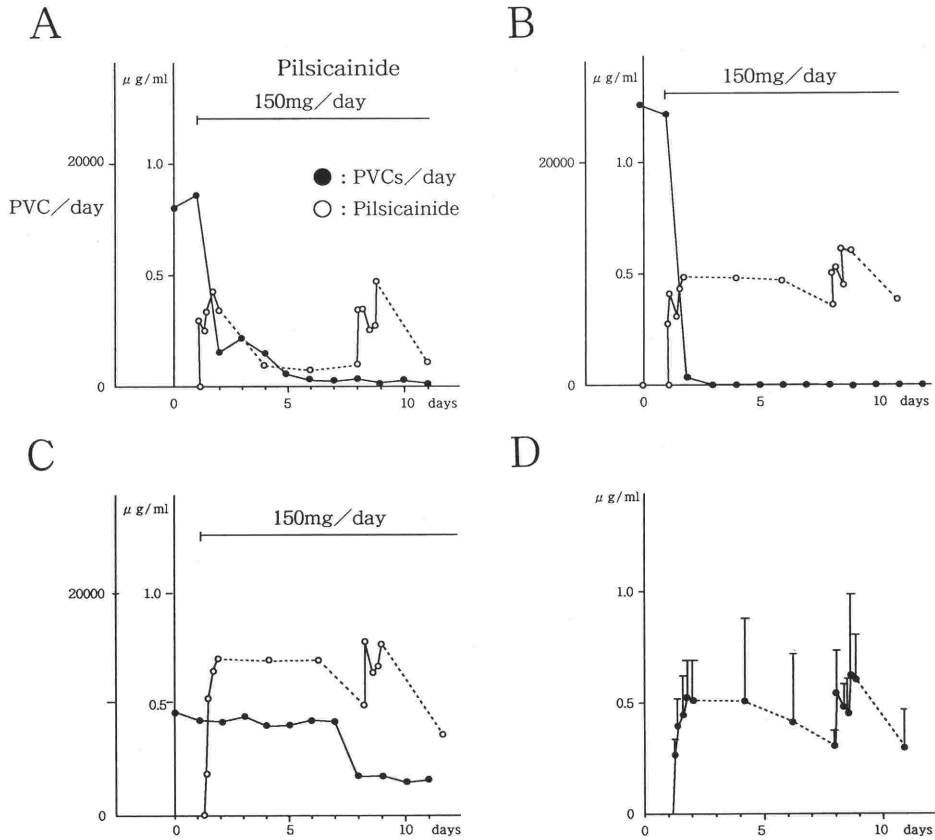


図3 抗不整脈薬の血中濃度の推移 (Pilsicainide)

表1 一過性および慢性心房細動の基礎疾患と2年間の合併症の相対頻度

	Risk ratio	
	Paroxysmal	Chronic
Coronary artery disease		
Men	2.1	0.2
Women	4.5	0.5
"Pure" coronary artery disease		
Men	2.6	1.4
Women	1.4	1.4
Hypertensive heart disease		
Men	4.4	4.7
Women	4.6	4.0
Rheumatic heart disease		
Men	7.6	9.9
Women	24.3	27.5
Congestive heart failure		
Men	8.2	8.5
Women	20.4	13.7

Data from the Framingham Heart Study.

d) 慢性心房細動の治療

R-R 間隔は digitalis の投与により延長する。R-R 間隔ヒストグラムでは、digitalis 投与前の R-R 間隔は400-500msec の所にピークを持つことが多いが、投与後は、800-1000msec にピークが移動する。

Digitalis の効果と心房性ナトリウム利尿ペプチド

頻脈が続く動悸が激しいときは、心不全を起こしやすく digitalis の静注の適応となる。また心房細動例の頻脈発作中には心房性ナトリウム利尿ペプチドの血中濃度が上昇することが知られている。発作中に患者は頻尿を訴えることもある。図4には頻脈と心不全を伴う55歳男性心房細動例に対する digoxin の効果を示した。

Digoxin の静注により心拍数が次第に減少するとともに心房性ナトリウム利尿ペプチドの血中濃度も漸減したが、正常範囲 (20-40pg/ml) をはるかに越えている。

e) 心房粗動に対する class I-C と I-V 抗不整脈薬治療の実例 (verapamil と pilsicainide)

心房粗動例の実際の治療を図5に示す。66歳女性例で 2 : 1 伝導の心房粗動発作に対して verapamil10mg を静注して伝導比が 4 : 1 に改善

し心拍数が次第に減少する経過をタコグラムで表現した。図6では、同じ例に pilsicainide20mg を静注した。2 : 1 伝導のままであるが粗動周期長が次第に遅くなる経過をタコグラムで表現した。

f) 慢性心房細動に対する抗凝固療法

近年欧米では、慢性心房細動に対し血栓塞栓症予防を目的として大規模な多施設研究が行われている。1993年までに報告された欧米の多施設研究において最も多く使用されている薬剤は、ワーファリンとアスピリンである。⁶⁾ワーファリンは殆どの研究で効果ありと判定されているが合併症とくに出血に注意を要する。アスピリンは用量が問題になる。

3) 抗不整脈薬 disopyramide 投与例における torsades de pointes

最近抗不整脈薬の催不整脈作用が知られてきた。著者らも、上室性期外収縮の連発をともなうペースメーカーを植込んだ3例の高齢女性洞機能不全例で、disopyramide を投与中 QT 間隔の延長を伴う torsades de pointes の発作を認めた⁷⁾。嘔吐や下痢による低カリウム血症が全例にあり、2例は失神を起したが、disopyramide の投与中止で症状は消失した。

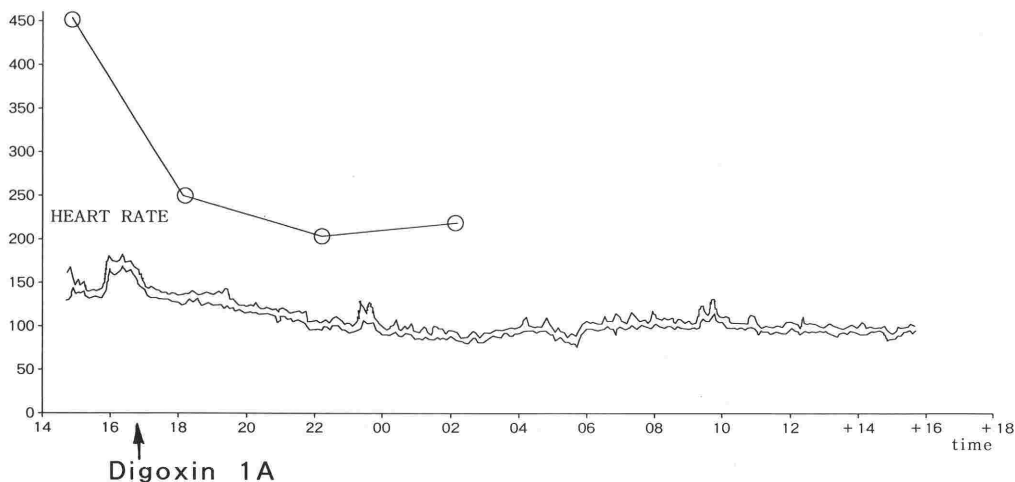


図4 頻脈と心不全を伴う心房細動に対する digoxin 1A (矢印)の効果と心房性ナトリウム利尿ペプチド

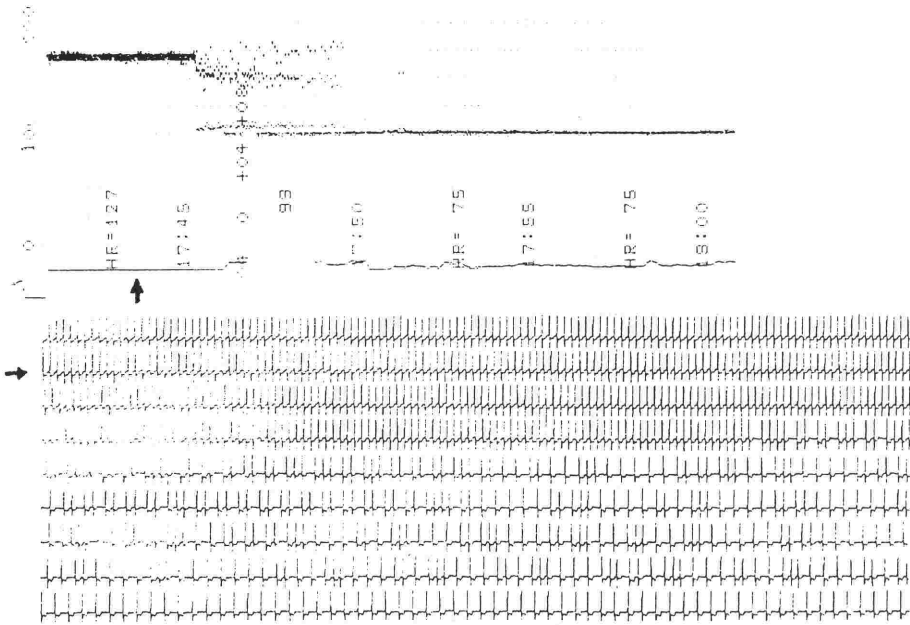


図5 心房粗動に対する verapamil 10mg の効果(矢印, 静注開始時点)

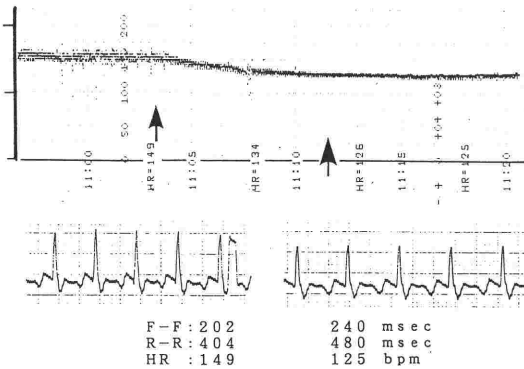


図6 心房粗動に対する Pilsicainide 20mg, i.v. の効果 (矢印左 i.v. 開始, 右 終了)

まとめ

上室性不整脈の薬物療法の最終目標は、個々の症例に応じた最良の治療を目指すことである (individualized therapy)。このため我々は現在、入院例において長時間連続モニター法と薬剤の血中濃度連続的測定を併用して pharmacokinetics, pharmacodynamics の研究を進めている。一過性

および慢性心房細動においては、塞栓症を予防することが重要である。抗不整脈薬による proarrhythmia の予防には、詳細な心電図モニターと低カリウム血症への十分な注意が必要である。

文献

- 1) 高柳 寛：不整脈の自覚と自律神経. 心電図 13 : 164, 1993
- 2) 新谷博一, 加藤和三他：SUN1165の上室性不整脈に対する臨床評価—多施設協同による用量検討のための二重盲検比較試験. 臨床薬理 23 : 557, 1992
- 3) Fujito T, Takayanagi K, et al : Days required for 75% suppression of ventricular premature contractions obtained by continuous in-hospital monitorings. Jpn Heart J 35 : 120, 1994
- 4) Brugada J, Gursoy S, et al : Cibenzoline transforms random re-entry into ordered re-entry in the atria. Euro Heart J 14 : 267, 1993
- 5) Kannel WB, Wolf PA : Epidemiology of atrial fibrillation. in "Atrial fibrillation: Mechanisms and management." edited by Falk RH and Podrid PJ, Raven press, New York, pp81, 1992
- 6) 矢坂正弘, 山口武典：非弁膜症性心房細動と脳梗塞. 循環器科 34 : 149, 1993
- 7) Kimura Y, Takayanagi K, et al : Torsades de pointes in paced patients with sick sinus syndrome after dysopyramide administration. Jpn Heart J 35 : 153, 1994