

特集

# 心室性不整脈の治療

飯沼宏之\*

## I 治療適応と薬剤選択

心室性不整脈の治療適応は、他の不整脈と同じく、不整脈による症状が強ければその除去に努めるべく治療しなければならないが、無症状、ないしそれに近い場合は、不整脈の重症度に応じて決定される。薬剤選択は治療目標が達成された場合に生じる利益と、薬剤により生じるかもしれぬ不利益（副作用・催不整脈など）とを秤にかけて決定する。

## II 心室性不整脈の重症度分類

### i) 心室性不整脈の重症度分類

心室性不整脈の中で最も発生頻度の高い心室性期外収縮（PVC）の重症度分類というところまで Lown 分類がひきあいにだされることが多かった。Lown 自身は陳旧性心筋梗塞（OMI）患者について、その予後を決定する因子としての PVC を grading（等級化）したものであるが、現在は他の疾患の

場合でも、又ときには心疾患のない場合でさえ Lown 分類によって重症度が決められており、問題視されている。

### ii) 最近の重症度分類

最近では、PVC の出現様式に加え、基礎疾患の有無、予後の良否などを総合して悪性、準悪性、良性、に分ける分類がさかんになっている（表1）。

## III 準悪性不整脈の治療目標と長期治療成績

### i) I 群 薬

準悪性 PVC は陳旧性心筋梗塞（OMI）や拡張型心筋症（DCM）など、明らかな心疾患をもっている患者に軽症の PVC がみられる場合で、PVC 頻度の多い（10ヶ/時間以上）ものは少ないものに比し、重症 PVC（Lown 3度以上）をもつものはもたないものに比し、突然死～心臓死するものが統計学上有意に多いことがこれまでの調査から明らかにされている<sup>1)</sup>。従ってこの群の治療

表1 最近の心室性不整脈の重症度分類

	良 性	準悪性	悪 性
突然死の可能性	小	中～高	最 高
器質的心疾患	あまりない	あり	重症 (EF: しばしば40%未満) 過去に持続型 VT, VF の既往あり
出現 PVC (Holter 心電図)	ときに2連発 多連発はまれ	2連発多い 多連発～非持続型 VT まれでない	連発, 非持続型 VT 多い
治療目的	症状あればとる	症状あればとる 突然死予防	症状あればとる VT, VF の再発予防 突然死予防

\*財団法人心臓血管研究所

目標はPVC抑制のみでなく(多くは短期間の治療成績から有効～無効が判定される),それによって死亡率を減少させることでなければならない。しかしOMI+PVC例に対し種々のI群薬を投与した調査結果(偽薬を用いた二重盲検比較試験)では,いずれも死亡率を減少させる効果はみられないことが分かった<sup>1)</sup>。そればかりでなく,最近話題になったCASTではIc群薬(エンカイニド/フレカイニド)を用いた場合,治療群の心臓死・突然死の方が非治療群(偽薬群)のそれらを上回ることが明らかにされ,本群に対するIc薬使用は禁忌とさえ考えられるに到った(図1A,表2)。

## ii) アミオダロン

一方,本群に対するアミオダロンの効果をみた調査結果(BASIS)では非治療群に比し,有意に死亡率を低下させることが分り(図1B,表2),III群薬については希望もてる成績が発表された(なお,本調査では,I群薬(主にキニジン,メキシレチン)でも非治療群より低い死亡率(但し有意差はなし)がえられた(図1B,表2)。またCASTとBASISの患者背景を比較すると年齢構

成や心機能の点ではほぼ同じであるのに非治療対照群の1日目死亡率(突然死)は1.5% vs 8.8%と大差がみられること(表2)に注意する必要がある。即ちCASTで実薬群の死亡率の方が高かったと云っても,この異常に良すぎる非治療群の死亡率と対比しての結果であることを覚えておく必要がある。)このようなアミオダロンの良好な結果は他の調査(CAMIAT)でも証明されており確実なものと思われる。

## IV 悪性不整脈の治療目標と長期治療効果

### i) アミオダロン

重症の心疾患(多くはEF<40%の心機能低下者である)に合併し,過去に心室頻拍や心室細動による失神がみられる例でのPVC(非VT発作時のホルター心電図記録でも連発PVCが多発していることが多い)では1年後死亡率は30~50%に及ぶとされており,この群の治療目標はこの心臓死・突然死を減少することである。

本群に対する生存率上昇効果をアミオダロンとI群薬で比較した最近の調査(CASCADE)によるとアミオダロンの方が有意にI群薬より優っていた(表3)。

### ii) ソタロール

最近,ESVEM調査のことがよく話題となる。これは本群患者を対象として,薬剤の有効性を電気生理学的検査(ES)(誘発阻止効果にて判定),もしくはECGモニター法(EM)(ホルター心電図上3連発以上PVCの90%以上抑制にて判定)で判定した場合の死亡率減少効果の優劣を比較検討(ES vs EM)したものであるが,用いる薬剤をI群薬(メキシチル,プロカイナミド,キニジン,プロパフェノン,ピルメノールなど)とIII群薬(ソタロール)で比較したところ(上記のいずれかの方法で有効と判定されたものの不整脈再発率で比較),ソタロールがどのI群薬より有意に再発率が低かった(図2)。

以上,本群不整脈に対しても,準悪性の場合と同様,アミオダロン,ソタロールなどIII群薬の生命予後改善効果はI群薬のそれよりはるかに確実であることが立証されたことになる。

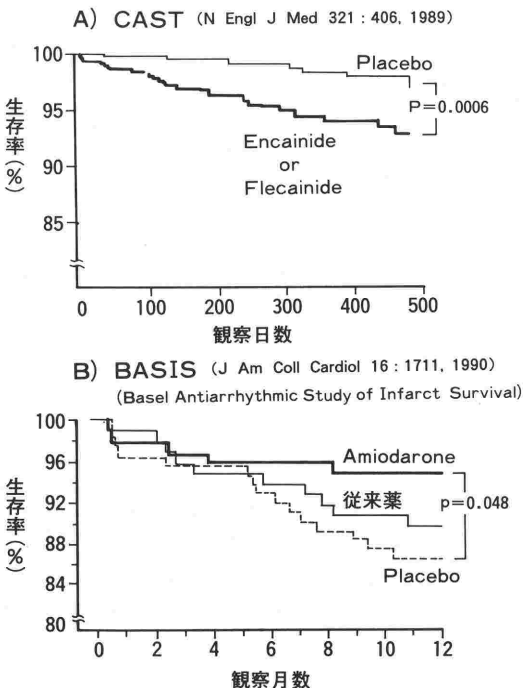


図1 準悪性例(OMI+PVC)に投薬した場合の生存率の推移(CAST vs BASIS)

表2 CAST と BASIS の患者背景の比較

	CAST (1989年)		BASIS (1990年)		
	E/F	偽薬	アミオダロン	従来薬	偽薬
対象	730	725	98	100	114
年齢	61	61	61	60	61
EF	40	39	46	41	42
PVC/h	127	128	53	49	44
≥ 10 PVC/h (%)	85	84	47	51	49
VT (%)	21	20	51	55	63
β遮断薬併用 (%)	30	33	21	28	28
CABG/PTCA (%)	54	54	12	12	11
総死亡 (%)	9.2	3.6	5.1	10.0	13.2
突然死 (%)	5.4	1.5	4.0	8.0	8.8

表3 CASCADE (Cardiac Arrest in Seattle-Conventional vs Amiodarone Drug Evaluation) における累積生存率

	1年	2年	3年
Amiodarone	90%	81%	62%
従来の抗不整脈薬 (キニシン, プロカイナマイドなど)	76%	68%	45%

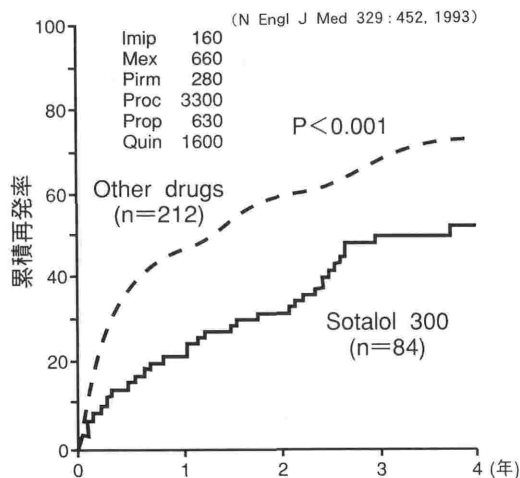


図2 不整脈再発率 (ESVEM)

### V 良性不整脈の治療目標

基礎心疾患をもたない PVC, 即ち「良性」PVC は, たとえ Lown 4b がみられる場合でも, 平均観察期間 2 年間における死亡率は 0 であった (表 4). 同様の調査結果が米国でも発表されている. 即ち良性 PVC 例の予後は極めて良好であり, 心臓死・突然死を予防するための治療は必要ないことが分る. 初めに述べた如く, PVC による自覚症状が強い場合にのみ治療対象とする.

### VI 薬物治療の限界

#### i) アミオダロンの心不全合併例に対する効果

以上, 「準悪性」~「悪性」PVC 例の場合, III 群薬 (アミオダロン, ソタロール) 投与により死亡率減少効果がえられること, I 群薬投与ではそのような効果はえがたいことを述べた. アミオダロン, ソタロールは共に明らかな III 群薬作用をもっているが, 同時に前者は I, II, IV 群薬作用, 後者は II 群薬作用を強力に併せもつことが知られている. 従って III 群薬作用のみをもつ純粹 III 群薬 (E-4031, MS-551, ドフェチライド, d-ソタロール, セマチライトなど) でも同様な薬効がみられるか否かが問題となるが, これらの薬剤について生存率をみる調査はまだなされていないのでこの疑問には誰も答えられない. 現在本邦でなされている臨床試験の結果のみから云えばこれらの薬剤の PVC 抑制率は I 群薬より数段劣る印象であり, この点で I 群薬に優るとも劣らない PVC 抑制効果を示したアミオダロンと対照的である.

表4 非持続型VT(Lown 4b)の基礎疾患と予後

基礎疾患	症例数 (%)	死亡例 (死亡率%)	心臓死 (%)	突然死 (%)
虚血性心疾患	19(34)	3	3	1
心筋症	10(18)	2	2	2
心臓弁膜症	2(4)	0	0	0
その他	4(7)	1	1	1
<b>特発性</b>	<b>21(38)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
計	56	6(11)	6(11)	4(7)

一方アミオダロンの死亡率減少効果を立証したBASISを詳しく検討してみると、その死亡率減少効果はEF $\geq$ 40%の心機能非抑制例では著明であったが、EF<40%の心機能抑制例では非治療群と差がなかったことが明らかにされ(図3)、アミオダロンといえども問題がないわけではないことが分りつつある。

ii) 抗不整脈薬の副作用

この他抗不整脈薬には種々の副作用が報告されており、その使用にあたっては、見られるであろう治療効果と、生じるかもしれぬ副作用を秤にかけて薬剤を選択する必要がある。

iii) 抗不整脈薬の催不整脈作用

最近抗不整脈薬の副作用の一つとして催不整脈作用に対する関心が高まっている。CASTにおける実薬群の経時的死亡率上昇はIc群薬の催不整脈作用によるVF、VTの発生のためだろうと考えられている。一方、III群薬ではQT延長 $\rightarrow$ early afterdepolarization誘発 $\rightarrow$ Torsades de pointes(TDP)発生がよく知られており、実際、上記純粹III群薬の臨床試験でも数例のTDPが報告されている。

文 献

- 1) 飯沼宏之:不整脈の診療—考え方と実際— 日本医事新報 3580:3~10, 1992

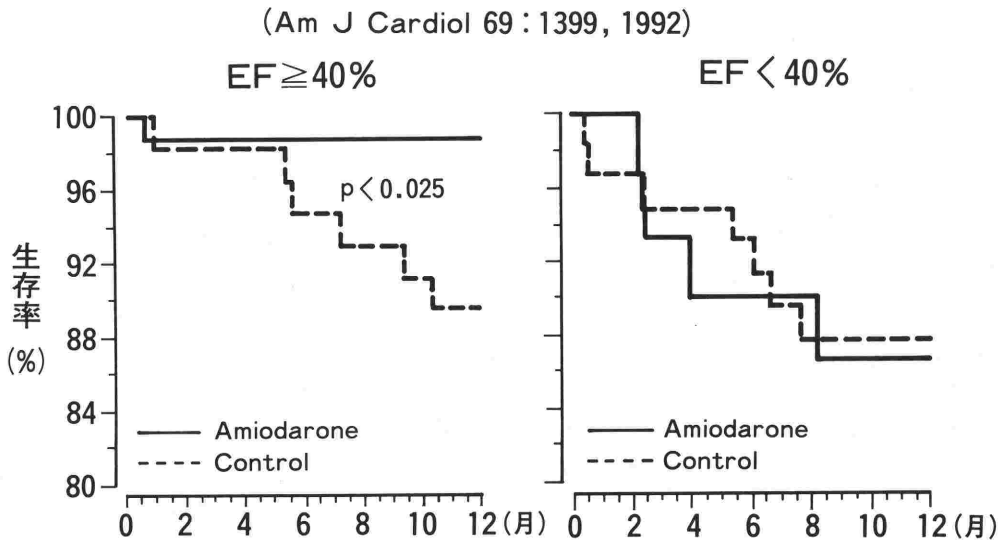


図3 BASISにおけるAmiodaroneの効果と心機能

## 討 論

**松尾** どうもありがとうございます。今Ⅲ群の薬の話が出まして、文献的にもそのようですが、沢登先生、そんなにいいはずはないというご意見はありませんですか。

**沢登** Ⅲ群薬の場合には、ダーティ薬と称するアミオダロンとか、ソタロール、それと pure な今開発されている薬剤とは効果がだいぶ違うと考えられているわけです。その1つは reversed use dependence、要するに速い rate で pure なⅢ群薬は効きにくい。ただしアミオダロンとかソタロールには別の作用があって、それが重畳されて有効性を保っているのだらうということが一番大きな要素ではないかと思えます。ただ、虚血とか、いろいろな異常状態でⅢ群薬がどういう態度をとるかという仕事が現在スタートされたので、その辺に関してははっきりお答えできませんが、やはり pure なⅢ群薬というのは臨床応用にはもう1つ何か考慮が必要なお話が多かったように思います。

**松尾** 考慮とはどういう意味ですか。

**沢登** pure なⅢ群薬が本当に臨床に適應できるかどうかということは、その異常状態に対してⅢ群薬がどう、例えば reversed use dependence を伴わない形で APD を延ばしてくれるかどうか、要するに遅い rate に対してはいいけれども、速い rate でも duration を延ばし、有効性があるかどうかということが in vivo でも確かめられていかないと、今の in vitro の実験では非常に不利な点だけ残ってきていると思われまます。

**松尾** そういう現状でして、まとまりが悪いのですが、開始が遅れたので、後10分ぐらいしかありません。それで前もって演者の方には、フォーラムらしいシンポジウムにするためにテーマを申し上げてあります。一言ずつでも言っていただいて、1題2分ということになります。Sick sinus 症候群で、松本先生はテオフィリン徐放剤のことをお述べになりましたが、どなたか他の先生で、ご意見のある方、演者の方でいかがでしょうか。

それではすみません。最近経験した70歳の男性でして、簡単に申し上げますと、テオドール—

テオフィリンの徐放剤ですが、これを使っていきましたら、徐脈性心房細動の1日のQRSが増えて、それとともに血中濃度も増えていますが、患者の自覚症状は著明に改善したという症例がありました。もちろん、これはどこまで続くかわかりませんし、不測の事態は1回でも起こればおしまいということになりますから、問題ですが、2、3文献もあるようですから、必ずしもすぐにペースメーカーを植えるということだけではないのではないかと考えます。

どなたかご意見ありませんか。Sick sinus の薬物療法としては、松本先生がお話しになった裏打ちをひとつしたいと思ったわけです。

2番目は房室ブロックに対して下壁梗塞急性期のアトロピンと、慢性期のアミノフィリンという問題がありますが、どなたかこれについてコメントなさる方いらっしゃいませんか。往々にして下壁梗塞の房室ブロックでは、何でもかんでもペーシングしてしまうという傾向があるので問題ですが、慢性期にはアミノフィリンを使うといいというお話は、どなたかご意見ありませんでしょうか。松本先生、何か一。

**松本** これに関しては実際にどの程度有効性があるかというのは非常に難しいと思います。私の症例でも、2対1の房室ブロック自体は改善しているわけではないので、実際には難しいだろうということと、もう一つ、作用の機序からいきますと、prenergic receptor のブロックだけではなくて、実際にはアデノシン自体が ATP sensitive の K channel に関与しているというような新しい知見も出ています。そういうことで、まだよくわかっていないというのが現実だと思います。

**松尾** 実際に使われた経験はありますか。

**松本** 実際は先ほどお示しした症例1例だけです。

**松尾** それではこれはまだ、アミノフィリンについては問題があるということで、3番目ですが、発作性上室性頻拍に対してジギタリスは禁忌であるかという話です。PSVT の場合、俄には WPW を合併しているかどうかかわからないわけですが、昔は PSVT と称されるものには、ワソランなど

ない頃にはジギタリスを使ったわけです。そんなに問題が起こったのかどうかよくわかりませんが、最近ではむしろ禁忌と書いてある本が多いです。実際にジギタリスを使って不応期が短縮して起こりやすくなるとか、あるいは rate が上がるとかという経験をお持ちの方、つまり禁忌と書くに足る証拠をお持ちの先生はいらっしゃいますか。逆行性、あるいは順行性にも不応期は短くなるのでと書いてあるわけですが、どうでしょうか、どなたかコメントされる先生は—加藤先生、どうですか。

**加藤** 私も、必ずしも禁忌とは思いませんが、現実にはベラパミルやⅠ群の薬剤で十分な効果が得られますので、あえてジギタリスを使おうという気にならないことがほとんどで、今お話になったような禁忌と考えるべき証拠というのを経験したことがございません。

**松尾** 飯沼先生、どうですか。

**飯沼** 私も松尾先生と同じ古い人間ですので前にジギタリスを使ったことがございました。でも、そのために pseudo-VT が起きたというのは経験しておりません。ですから、自分の経験だけからいえばあえて禁忌にしなくてもいいのだろうと思いますが、他に使える薬があるなら、それを使うという方がいいのだろうと思います。

**松尾** ありがとうございます。では、1つ飛ばしまして、心房細動、心房粗動に対して徐拍効果、あるいは除細動、除粗動のためにジギタリス、Ca 拮抗薬、 $\beta$ 遮断剤、Ic と、どれを一番最初に

お使いになりますか。上室性の先生はどなたでしたか。

**高柳** 上室性に対していろいろな種類の薬が出ておりまして、最近 verapamil、これは発作性上室性頻拍にも効きますので、使われることが多いかと思います。 $\beta$ -blocker は収縮力抑制の点がありますので、私も使いやすさの点で、ジギタリス、 $\beta$ -blocker、verapamil、それぞれに応じて使っているというのが現状です。diltiazem に関しては十分な経験がまだありません。

**松尾**  $\beta$ -blocker は、いわゆる ISA のある薬を使うと、夜間の徐脈が軽くなるという見事な例はありますか。

**高柳** まだそこまでは経験しておりません。

**松尾** では、どの  $\beta$ -blocker でもよろしいということですね。

**高柳** 今のところ、selectivity の高い metoprolol、あるいは基本的な propranolol をベースに使うことがあります。

**松尾** 私のせいも半分あるのですが、皆さんが12分をすぎてしゃべられましたので、ちょっと時間がなくなりました。今日のメインテーマの特別講演の時間が迫りましたので、本来ならやりたかったのは、心室期外収縮の薬物療法を何にするかということでしたが、これはまたのお楽しみといたしまして、終わらせていただきます。どうも失礼しました。