

総説

頻脈性不整脈の成因と治療

笠貫 宏*

頻脈性不整脈は突然死，アダムスストークス発作，心不全，狭心症，動悸などを惹起しうる．とくに心室細動，持続性心室頻拍は心臓突然死の80～90%を占め，また，WPW 症候群の high risk group も突然来たしうる．従って，頻脈性不整脈の治療は重要な今日の課題となっている．

近年，頻脈性不整脈の成因，診断および治療の進歩は著しく進歩している．とくに治療においては抗頻拍ペースメーカー，植込み型除細動器およびカテーテルアブレーションという新しい治療法が開発され，普及しつつある．^{1)~7)}．本稿では紙面の制限もあり頻脈性不整脈の成因と治療の概略について述べる．

頻脈性不整脈の成因

頻脈性不整脈の主な発生機序は，リエントリー (reentry)，撃発活動 (triggered activity) および異常自動能 (abnormal automaticity) であるが，心筋電気生理学の基礎知識が必要であり，更に不整脈の増悪，誘発因子を理解することが必要である．

1. 心筋電気生理学の基礎的知識

心筋は刺激の生成と伝導を司る心筋，すなわち特殊刺激伝導系 (special conduction system) と，収縮を司る作業心筋 (working cardiac muscle) に大別される．特殊刺激伝導系は洞結節，結節間路，房室結節，His 束，右脚，左脚，および Purkinje 線維からなる (図1)．

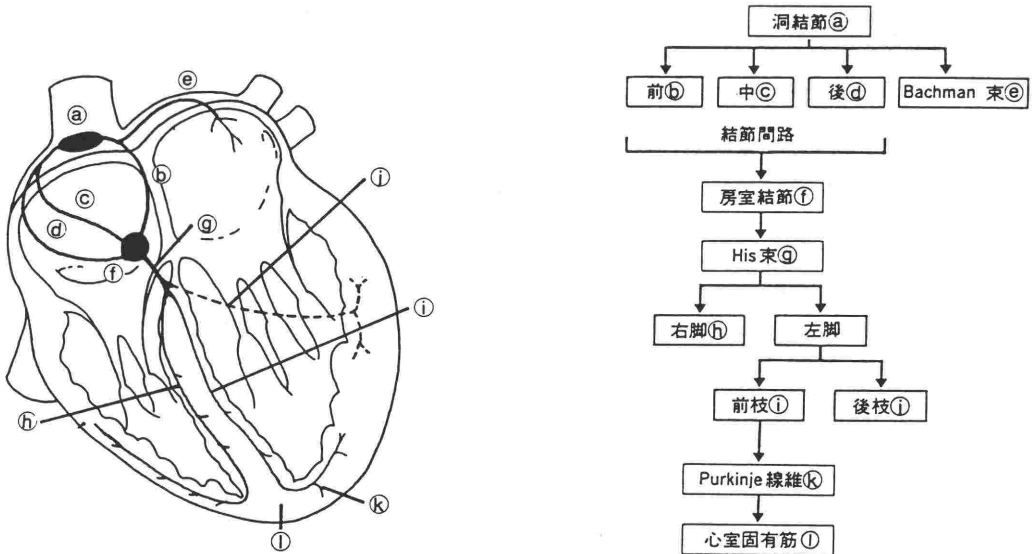
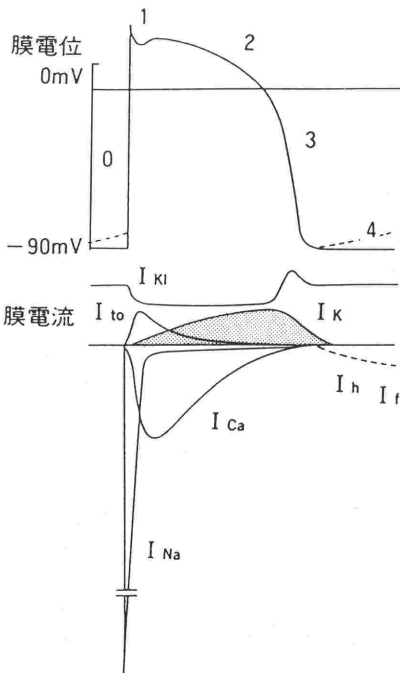


図1 特殊刺激伝導系

*東京女子医科大学附属 日本心臓血圧研究所循環器内科

微小電極法と呼ばれる KCL を充電した先端の細いガラス電極を心筋細胞に刺入すると、心房筋や心室筋細胞では $-80 \sim -90\text{mV}$ の細胞内が負の膜電位が記録される (図 2)。これが静止膜電位である (resting membrane potential)。静止膜電位は細胞膜に存在する Na-K ポンプや K イオンを選択的に透過する電流 (内向き整流性 K 電流; I_{K1}) などの活性化によって形成されている。静止状態の細胞に外界から電気刺激を加えていくと、ある一定の膜電位 (閾値電位) 以上で活動電位が発生する。膜電位が静止電位より陽電位側 (+ 電位) へ変化する状態を脱分極 (depolarization) と呼び、再び負電位側へ変化する状態を再分極 (repolarization) と呼ぶ。活動電位は電位によって開閉する種々のイオンチャンネルの活性化や不活性化によって形成され 5 相に分けられる。第 0 相とは膜電位が静止電位レベルから急激に脱分極して立ち上がる相であり、刺激により膜に存在する Na 電流 (I_{Na}) が活性化され、多量の陽イオンである Na が細胞内に流入するためである。第 1 相とは膜電位が 0 mV を超えて $+20 \sim 40\text{mV}$ の陽電

位を示す相であり、overshoot とも呼ばれる。この相では Na 電流が急速に不活性化されるとともに一過性外向き電流 (I_{to}) の活性化および細胞内 Ca の増大によって活性化される Cl 電流の関与が考えられている。膜電位は再分極方向へ傾く。第 2 相とは膜電位が 0 mV 付近から緩やかに再分極する過程であり、プラトー相と呼ぶ。この相はおもに内向き整流性 K 電流 (I_{K1}) の陽電位レベルにおける減少と Ca 電流の活性化により形成されている。第 3 相とは膜電位が速やかに再分極する相であり、ここはおもに遅延整流性 K 電流 (I_K) の活性による。第 4 相とは Purkinje 細胞や洞結節細胞などの自動能をもつ細胞では、再分極後の拡張期に徐々に脱分極する相が認められ、拡張期脱分極相 (slow diastolic depolarization) または歩調取り電位 (pacemaker potential) とも呼ばれる。Purkinje 細胞では膜電位が深く、自発興奮頻度も少ないため、おもに過分極で誘発される内向き電流 (I_h または I_f) によって形成されていると考えられている。洞結節細胞では、内向き Ca 電流 (I_{Ca}) の活性化と外向き K 電流 (I_K) の脱活性化



心筋細胞におけるおもなイオン電流

記号	名称	イオン	役割
I_{Na}	Na 電流	Na^+	活動電位の立ち上がり興奮伝導
I_{Ca}	Ca 電流	$\text{Ca}^{2+}, (\text{Na}^+)$	プラトー相の形成 収縮張力の発生 浅い膜電位での自動能
$I_h (I_f)$	過分極誘発内向き電流	Na^+, K^+	Purkinje 線維での自動能
I_{K1}	内向き整流性 K 電流	K^+	背景電流 静止電位の決定
I_K	遅延性整流性 K 電流	K^+	活動電位の再分極 浅い膜電位での自動能
I_{to}	一過性外向き電流	$\text{K}^+ \text{ Cl}^- ?$ $\text{Na}^+ ?$	Purkinje 線維におけるスパイクとプラトー相の間の切れ込み

図 2 活動電位とイオン電流

が主体となって歩調取り電位を形成していると考えられている。

2. 不整脈の発生機序

頻脈性不整脈の発生機序を大別すると①興奮生成異常②興奮伝導異常③両者の組み合わせに分けられる。興奮生成異常は正常自動能に由来するもの(洞性頻脈など)と異常自動能に由来するもの(撃発活動と浅い膜電位での異常自動能)がある(図3)。興奮伝導の異常に基づくのがリエントリーであり、刺激生成と伝導異常が合併する不整脈は副収縮である。頻脈性不整脈で臨床的に重要なのはリエントリー、次いで撃発活動と異常自動能である。

1) リエントリーとは、一つの刺激が旋回路を介して再び初めの部位に戻り再興奮させる現象である。リエントリーの成立は以下の条件が必要である。

①一方向性ブロック：一方向性ブロックは、同一心筋線維において順行性伝導あるいは逆行性伝導のいずれかがブロックされる。

②伝導遅延：リエントリーの回路を伝播する時間が興奮発生部位の不応期より長い必要がある。房室結節リエントリーの場合では、slow-pathwayが伝導遅延を形成する。

③リエントリー回路の存在：リエントリー回路は心臓のあらゆる部位に表現しうるが、房室結節、洞結節、His-Purkinje系で起こりやすく、上室性頻拍、心房粗動、心室頻拍などの原因となる。また、虚血心筋などの障害された心筋組織では伝導遅延を起こしやすく、リエントリー回路を形成する。

2) 撃発活動

先行活動電位の再分極過程や、その直後にみられる膜電位の変化を後電位(afterpotential)とい

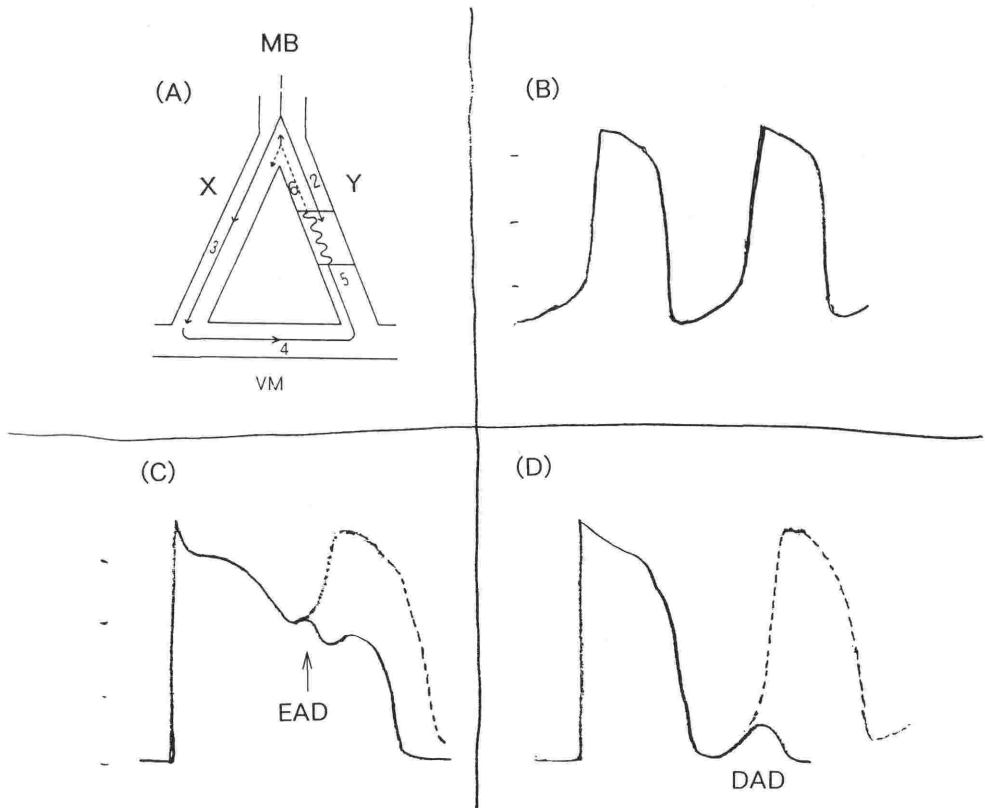


図3 不整脈の発生機序

(A)リエントリー：プルキン工線維(X,Y)と心室筋(VM)をリエントリー回路とする例、(B)異常自動能、(C)撃発活動：早期脱分極(EDA)によるもの、(D)撃発活動：後期脱分極(DAD)によるもの

う。後電位はジギタリス投与下や外液 Ca 上昇に伴って活性化される Na-Ca 交換電流などによって引き起こされることが示唆されている。この後電位の振幅が増大して閾値電位以上になると、引き続き活動電位が発生し、時にはこの現象が繰り返して出現することがある。このように先行する活動電位が引き金となって誘発される興奮を triggered activity (撃発活動) と呼ぶ。

3) 異常自動能

心筋虚血など、なんらかの原因で細胞障害が発生すると、内向き整流性 K 電流の減少などにより、固有心筋細胞の静止電位が -50~60mV まで脱分極することがある。膜の脱分極により、固有心筋でも洞結節細胞と同様な Ca 電流の活性化と外向き K 電流の脱活性化による拡張期脱分極相が出現し、自動能が発生する可能性が考えられている。また、体液 K 濃度の上昇時には、イオンの濃度幻配によって規定される K イオンの平衡電位が陽電位側に偏位するために膜電位は脱分極することが示唆されている。カテコラミン投与時に認められる不整脈の原因としては、triggered activity の影響とカテコラミンによって新たに活性化される C1 電流によって膜電位が脱分極することも関与する可能性と考えられている。

3. 頻脈性不整脈の増悪誘発因子

不整脈の増悪をきたす種々の病態が存在する。すなわち不整脈の基礎疾患に由来する増悪、誘発因子と、一般的な増悪、誘発因子に大別される(表1)。

1) 基礎心疾患に由来する増悪誘発因子

不整脈の増悪、誘発は基礎心疾患の種類と重症度によって影響され、その病態の変化、進行により不整脈が生じる。とくに心不全を有する場合に

表1 頻脈性不整脈の増悪・誘発因子(修飾因子)

1. 心筋虚血
2. 心筋障害・心機能低下
3. 心肥大・拡大
4. 自律神経
5. 電解質異常(低K血症など)
6. 薬剤(抗不整脈薬など)
7. ストレス(精神的, 肉体的)
8. 飲酒, 喫煙, カフェインなど
9. その他

においては頻脈性不整脈を増悪、誘発する多くの因子が存在する。

①心室機能低下：不整脈は左心機能低下の重症度に比例して増加する。機械的機序としては、Purkinje 線維の過度の伸展により脱分極が生じ、また異常自動能や triggered activity も生じる。

②心筋虚血：心筋虚血により、興奮消退過程の不均一性が生じリエントリーが形成される。さらに急性期には解剖学的あるいは機能的伝導ブロックが生じ、リエントリー形成される。

③障害心筋では部分的に脱分極が生じ、リエントリー、誘発活動や自動能亢進が惹起される。

④カテコラミン：心不全の重症度に比例して、血漿カテコラミンが上昇し、交感神経活性は増加し、不整脈が増悪誘発される。

⑤レニン-アンギオテンシン系の活性：心不全では、レニンとアンギオテンシンⅡが増加する。後者は交感神経伝達作用を増強し、すでに上昇している血漿カテコラミンをさらに上昇させ、不整脈を増悪させる。

⑥電解質異常：心不全では、腎機能低下や利尿剤投与により電解質異常が生じ、不整脈の原因となりうる。とくに低K血症および低Mg血症が重症不整脈をきたす。

⑦薬物：心不全などでは種々の薬物が用いられ、それが不整脈を増悪あるいは誘発させる。代表的なものがジギタリス中毒である。またカテコラミンやホスホジエステラーゼ阻害薬などの強心薬、抗不整脈薬および血管拡張薬(hydralazine)がある。血管拡張薬では低血圧に伴い反射的に交感神経活性が亢進し、不整脈が増悪、誘発されると考えられる。

2) 一般的不整脈増悪・誘発因子

不整脈は突発的、一過性に出現あるいは増悪するが、心理的因子や情動的因子が重要な役割を果たす。精神のおよび肉体的ストレスにより自律神経失調や副腎髄質からのカテコラミン分泌などが惹起され、不整脈の誘発あるいは増悪が生じる。ストレス以外にも飲酒、喫煙およびカフェインを含むコーヒーなどによって増悪あるいは誘発される。

不整脈の診断と重症度評価

診断の進歩としてホルター心電図、臨床電気生

理的検査, 運動負荷試験 (treadmill test など) 体表表面電位図, 加算平均心電図などがある. とくにホルター心電図検査と臨床生理学的検査の臨床的意義は高い. 不整脈は放置してよいものから直ちに治療しないと致死的になるものまで幅広く, 重症度評価が重要である. 心電図所見が基礎となるが, 症状, 基礎心疾患, 心機能, 運動や薬剤に対する反応などによる総合判断が必要である (図4).

1. ホルター電図

ホルター心電図とは携帯用の磁気テープを用いて, 長時間連続心電記録を行い, 特殊装置を用いて解析するものであり, その不整脈における意義は非常に大きい (表2). すなわち, 不整脈の検出, 不整脈の重症度評価, 抗不整脈薬の薬効評価, ペースメーカーの機能評価, 心拍数変動による自律神経活動評価および, 心室期外収縮の発生機序の分析などが行われている.

2. 臨床電気生理学的検査

電気生理学的検査とは静脈ないし動脈を介してカテーテル電極を心腔内に挿入し, 心臓の各部位の電位を記録し (心腔内電位図) 更に, 各部位で種々の刺激を加える (心臓ペーシング) ものである. 難治性頻脈性不整脈の診断, 治療に非常に重要な検査となっている (表3). すなわち, 発作性頻

拍 (持続性心室頻拍, 発作性上室頻拍) の同定, 機序の分析, 抗不整脈薬の薬効評価, 抗頻拍ペースメーカー, 手術, カテーテルアブレーションおよび植込み型除細動器の適応決定において必要で

表2 ホルター心電図でわかること

1. 頻脈性不整脈の検出
2. 頻脈性不整脈の重症度評価
3. 抗不整脈薬の薬効評価
4. 徐脈性不整脈の併存
5. 心筋虚血 (とくに無症候性)
6. 心室性不整脈の発生機序
7. 自律神経活動度
8. レートポテンシャルの検出

表3 電気生理学的検査でわかること

1. 頻拍発作の同定
2. 頻拍の機序の分析
3. 頻脈性不整脈の重症度評価
4. 抗不整脈系の薬効評価
5. 手術療法の適応決定
6. カテーテルアブレーションの部位同定
7. 抗頻拍ペースメーカーの適応決定
8. 植え込み型除細動器の適応決定

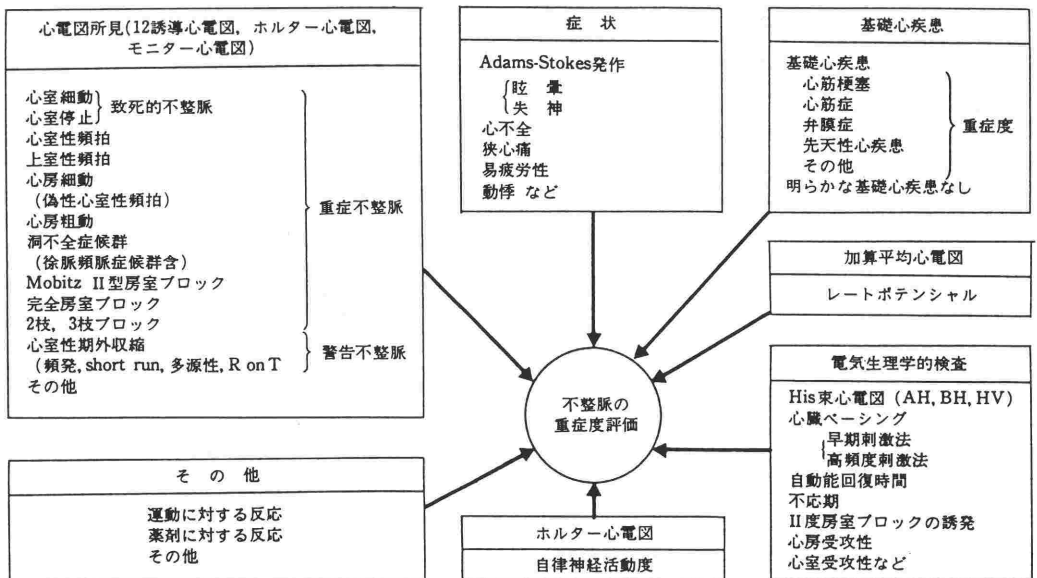


図4-1 不整脈の重症度評価

ある。WPW 症候群では、副伝導路の診断、Kent 束の部位診断、頻拍発作の種類、同定、機序分析（正方向性頻拍、反方向性頻拍、心房細動など）、潜在性 WPW 症候群および high risk group の診断に有用であり、とくにカテーテルアブレーションの至適部位決定（副伝導路電位記録など）には不可欠の検査となっている。

頻脈性不整脈の治療

頻脈性不整脈に対する薬物療法および非薬物療法の進歩は著しい。抗不整脈薬は頻脈性不整脈の停止と予防、手術療法およびカテーテルアブレーションは頻脈性不整脈の根治、および抗頻拍ペースメーカーおよび植込み型除細動器は発作停止を目的とする。その中でカテーテルアブレーションおよび植込み型除細動器は新しい治療法として急速に進歩し、普及しつつある（図4）。表4は不整脈に対する救急処置を示し、図5は不整脈長期治療のすすめ方を示す。

1. 抗不整脈薬療法

近年、多くの強力な抗不整脈薬が開発されている。更に、各抗不整脈薬の電気生理学的検査の研究、薬物動態学と薬力学の普及、および催不整脈作用・陰性変力作用に関する研究の進歩によってより有効かつ安全な抗不整脈薬の投与が可能とな

っている。近年、これまで抗不整脈薬の中心であったI群薬は突然死予防薬としての功罪が問い直されており、III群薬とくにアミオダロンおよびII群薬が注目されている。新しいIII群薬の開発が急速に進められ、とくに心室性不整脈に対する抗不整脈薬療法は大きな転換期にあると言っても過言ではない。

1) Vaughan Williams の分類

抗不整脈薬の電気生理学的特性による分類として Vaughan Williams 分類が広く用いられている（表5）。すなわち、抗不整脈薬を4群に分類し、I群はさらに3群に細分される。その分類には限界もあるが、臨床上薬物の使い分けの良い指標となる。

① I群薬

I群薬は膜安定化作用を有するもので、興奮性膜の速いNa電流を抑制する。その結果、活動電位の第0相の立ち上がり速度を抑制し、最大電位を減少させ、伝導速度を遅延させる。活動電位持続時間に対する影響およびNaチャンネルとの結合・解離の相違によって細分される。

Ia群薬は Purkinje 線維の活動電位持続時間を延長させ、有効不応期を延長させる。また、第4相拡張期脱分極を抑制する。Naチャンネルとの結合・解離の速度はIbとIc群の間にある。

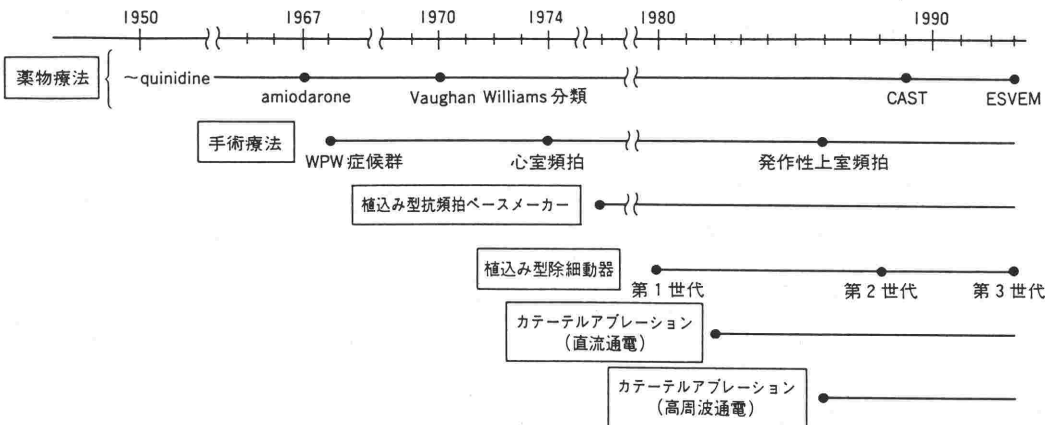


図4-2 頻脈性不整脈に対する薬物療法と動薬物療法の歴史

CAST : cardiac arrhythmia suppression trial
 ESVM : electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring

表4 各種不整脈に対する救急処置とその選択順位

Vaughan Williams 分類	I 群 (Na チャンネル抑制剤)			II 群 (β 遮断薬)	IV 群 (Ca 拮抗薬)	ジギタリス	ATP注	電気ショック	一時的ペーシング	心臓マッサージ
	IA	IB ^{注)}	IB							
薬剤名	プロカインアミド ジソピラミド	アプリンジン	リドカイン メキシレチン	プロプラノロール	ベラパミル ジルチアゼム					
心室細動								1		1
心室頻拍	1	2	1		3			2	3	
心房細動 心房粗動 上室性頻拍 (発作性)	1 (発作寛解)	2		2	1	1 (心拍数減少)		2	3 (心房細動を除く)	
上室性頻拍 (エントリー)	房室結節内	2		2	1	1	1	3	3	
	副伝導路と房室結節	1	2	3	1	2 (潜在性WPW)	1	3	3	
為性心室頻拍 (心房細動を伴った WPW)	1	2				×		2		

1, 2 は選択順位を示す。3 は特殊例への使用を示す。× は使用禁忌を示す。

注) アプリンジンは活動電位持続時間短縮作用から IB。Naチャンネルとの kinetics は intermediate。

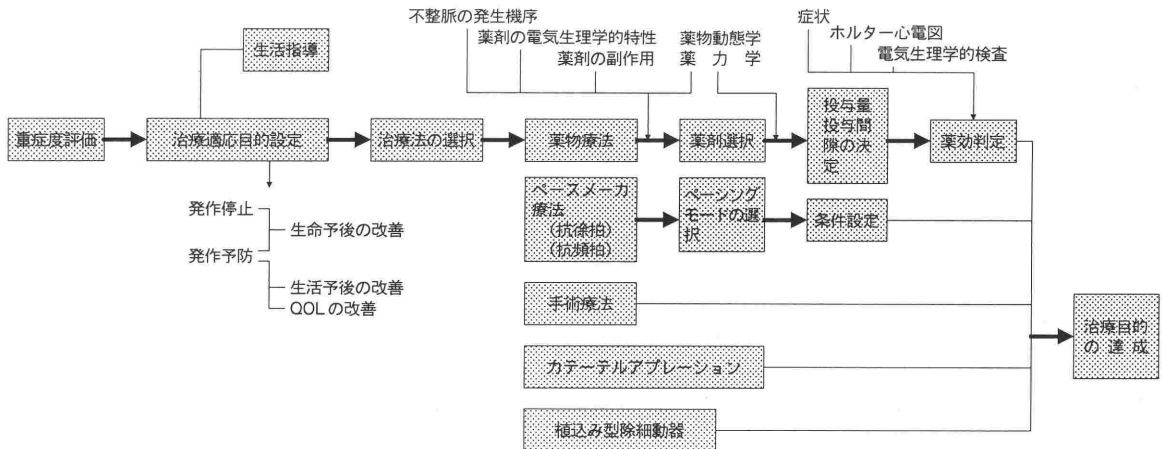


図5 不整脈長期治療のすすめ方

表5 Vaughan-Williams 分類

分類	主作用機序			市販薬	治験薬
I	膜安定化作用 (Naチャンネル抑制)	活動電位 持続時間延長	Naチャンネル との結合, 解離 intermediate	quinidine ajimaline procainamide disopyramide cibenzoline pirmenol	pentisomide micricidine
		活動電位 持続時間短縮	intermediate	aprimidine	propionamide
			fast	lidocain diphenylhydantoin mexiletine	CV-6402 (slow) YUTAC
C	活動時間 持続時間不定	intermediate	propafenone		
		slow	flecainide pilsicainide	KW-3407	
II	交感神経β受容体遮断作用			propranolol など	ONO-1101
III	活動電位持続時間延長 (Kチャンネル抑制)			amiodarone	MS-551 E-4031 d-sotalol dofetilide d-lsotabol sematibde
IV	Ca拮抗作用			verapamil diltiazem bepridil	gallopamil

quinidine, procainamide, ajimaline, disopyramide, cibenzoline が含まれる。

Ib群薬は Purkinje 線維の活動電位持続時間を短縮させ、不応期を短縮させる。lidocaine, diphenylhydantoin, mexiletine, aprindine が属する。Naチャンネルの結合・解離の速度は早い。しかし aprindine は中間の速度を示す。

Ic群薬は、Purkinje 線維の膜安定化作用は著明であるが、活動電位持続時間は短縮、不変、延長と一定でない。Naチャンネルとの結合・解離速度は最も遅い。propafenone, flecainide, pilsicainide が属する。

②II群薬

β-受容体遮断作用を有し、propranolol, pindolol などがある。

③III群薬

Kチャンネルを抑制し、活動電位持続時間を延長させ、不応期の延長作用を有する。わが国で市販されているのは amiodarone のみである。amiodarone はKチャンネルのみならず、Na およ

びCaチャンネルを抑制し、更に血管拡張作用および非選択的交感神経系遮断作用をする。現在治療中の薬剤としては E 4031, MS551, d-sotalol, d-l sotalol, dofetilide, semotilide がある。

④IV群薬

Ca拮抗薬で、細胞膜におけるCaの細胞内流入を抑制する。洞結節自動能や房室結節伝導能を抑制する。verapamil と diltiazem が属する。bepridil はNaおよびKチャンネル抑制作用も有する。

2) 薬物動態学, 薬力学計画

抗不整脈薬の特徴としては、①各薬剤の最小有効血中濃度がある、②危険な中毒作用をきたす中毒濃度がある、③最小有効濃度と中毒濃度の幅、すなわち治療域が狭い、④半減期が比較的短い、⑤非蛋白結合性血中濃度は臨床効果とよく相関する、⑥薬理学的特性を有する代謝産物が存在する、などがあげられる(図6)。したがって抗不整脈薬を有効かつ安全に使用するためには、各薬剤の常用量を熟知し、半減期、分布容量および代謝経路などを十分認識しておくことが必要である(表

5). さらに心不全, 肝不全および腎機能障害によって半減期や分布容量などが変化することにも留意すべきである. その結果, 常用量でさえ短期間で中毒濃度に達することがある. 例えば, おもに腎臓より排泄される quinidine, procainamide, disopyramide などは, 腎機能障害のある場合は糸球体濾過率が低下するため腎クリアランスは低下し, 半減期は延長し, 血中濃度は上昇する. また, おもに肝臓で代謝される lidocaine, mexiletine, aprindine などは, 心不全が存在すると分布容量は減少し, 心拍出量と肝血流量の減少などにより半減期は延長するために血中濃度は上昇する.

3) 抗不整脈薬の副作用とくに催不整脈作用

抗不整脈薬は劇的な効果をもたらす反面, 致死的な副作用を惹起しうる. 表6は各薬剤の副作用を示したものである. 重症不整脈, 血圧低下, 心不全, 消化器症状 (食欲不振, 嘔気, 下痢など), 血液障害 (顆粒球減少症など), 神経症状, 過敏症 (発疹など), および排尿障害など種々の副作用をきたす. とくに amiodarone は肺毒性, 甲状腺機能障害など心外性副作用の頻度は高い. 近年, 抗不整脈薬でありながら不整脈の増悪や新たな重症不整脈を惹起する催不整脈作用 proarrhythmic effect が注目されている. その種類には徐脈性のみならず頻脈性不整脈が含まれる.

Ia 群および Ic 群の薬剤では徐脈性不整脈として心室内伝導障害, 高度房室ブロック (BH および HV ブロック), 洞房ブロックおよび洞停止があげられる. 頻脈性不整脈としては心室期外収縮, 心室頻拍 (とくにインセサント型) および心室細動があげられる. Ia 群では QT 延長に伴う torsades de pointes が出現する.

また心房細動, 粗動および心房頻拍に対して Ia 群の薬剤を使用すると抗コリン作用などにより, 房室伝導が促進され著明な頻脈となりうる (奇異性頻脈 paradoxical-tachycardia).

Ib 群の薬剤では心室期外収縮, 心室頻拍および心室細動が起こりうるが, Ia 群に比し心室内伝導障害や高度房室ブロックなどは非常にまれである.

II 群および IV 群の薬剤では洞結節や房室結節の抑制により, 洞徐脈, 洞房ブロック, 洞停止および房室ブロック (AH ブロック) が惹起される.

III 群薬としては QT 延長に伴う torsades de

pointes が問題となる. しかし, amiodarone ではその頻度は少ない.

薬物治療の対象となる不整脈は基礎心疾患を有する場合が少なくないため, 陰性変力作用による心不全の増悪ないし誘発が問題となる. Na チャネル抑制, Ca チャネル抑制, β -遮断作用を有する薬剤はいずれも陰性変力作用を持つ, とくに disopyramide, Ic 群薬では強い. 一方 III 群の amiodarone の陰性変力作用は弱く, 純粋な K チャネル遮断薬は陽性変力作用を有する.

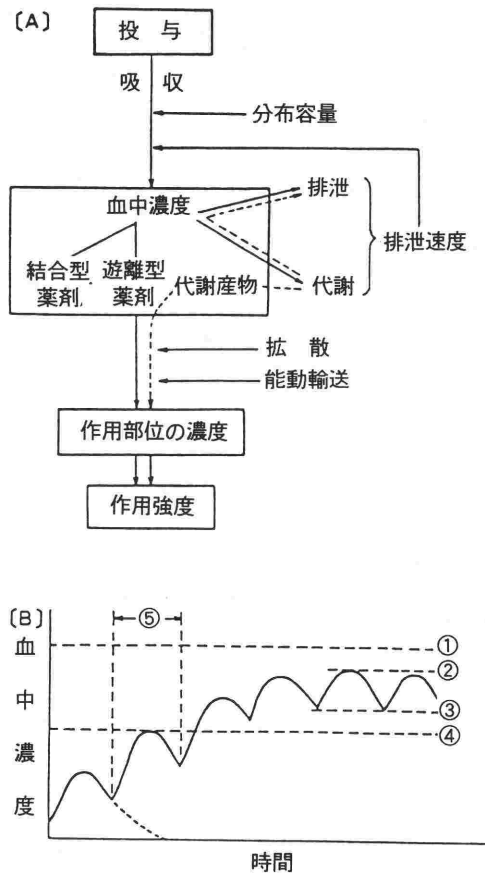


図6 [A] 経口投与後の薬剤の吸収, 分布, 代謝, 排泄を示す.
[B] 投与間隔を薬剤の半減期(⑤)と等しくした場合の血中濃度の推移を示す. 定常状態に達するのに半減期の約4倍の時間を要する. ①は中毒濃度, ④は最小有効濃度, ②③は定常状態での最大および最小濃度を示す.

4) 抗不整脈薬の投与計画

頻脈性不整脈に対して抗不整脈薬を使う場合には、第一に不整脈の正確な診断と重症度評価を行い、抗不整脈薬の適応を決定する。次いでその目的を設定し薬剤を選択し、投与量と投与法を決定する。その有効性と安全性に常に評価し、最終的に治療目的を達成する(図5)。

a) 使用目的の設定

使用目的は頻拍発作の停止と予防とに大別される。また後者においても、例えば心室頻拍例ではその trigger となる心室期外収縮の抑制、期外

収縮から頻拍開始機構の抑制および頻拍維持機構の抑制(自然停止)、心拍数の減少および細動閾値上昇による心室細動の予防などが考えられる。また長期投与の目的は突然死の予防(生命予後の改善)と不整脈による症状の改善(生活の質の改善)に大別される。

b) 抗不整脈薬の選択

①不整脈の種類によって薬剤が選択される。表4は各種不整脈に対する各群間の抗不整脈薬の選択順位を示す。

②薬剤の有効性と安全性を予測し比較考慮し、

表6 各抗不整脈薬の常用量と半減期, 排泄経路

Vaughan Wilhams 分類	薬 剤 名 (一般名)	用法・用量		半減期	排泄経路
		経口: mg/日・回数/日	静注: 1回mg・分		
I	A	ジソピラミド	経口: 300 3 経口: 300(徐放剤) 2 静注: 50~100 5~10	5~7 8~9	腎(肝)
		キニジン	経口: 200~600 1~3 (維持量)	6.5~7	肝(腎)
		プロカインアミド	経口: 1000~2000 4 静注: 500~1000 5~10	3~4	腎(肝)
		シベンゾリン	経口: 300~450 3	5~6	腎(肝)
		ビルメノール	経口: 200 2	7~11	腎
	B	アプリンジン	経口: 40~60 2~3 静注: 50~100 5~10	30	肝
		リドカイン	静注: 50~100 1~2 (1~2 mg/kg)	2	肝
		メキシレチン	経口: 300~450 3 静注: 60~125 5~10	8~10	肝
	C	ピルジカイニド	経口: 150~225 3	4~5	腎(肝)
		プロパフェノン	経口: 450 3	6~20	肝(腎)
フレカイニド		経口: 100~200 2	11~15	腎(肝)	
II	プロプラノロール	経口: 30~90 3 静注: 2~4 5~10	2~4	肝	
III	アミオダロン	経口: 200(維持量) 1~2	30~60日	肝	
IV	ベラパミル	経口: 120~240 3 静注: 5~10 5	3~7	肝(腎)	
	ジルチアゼム	経口: 90~180 3 静注: 10 5	2~8	腎	
	ベプリジル	経口: 200 2	80	腎	

薬剤を選択する。I群薬の使い分けとしては心電図所見 (QT 時間, QRS 幅など), 心機能, 肝機能, 腎機能, 不整脈の発生機序, 心外性副作用などから総合的に判断する。

c) 投与量・投与間隔の決定

各抗不整脈薬の薬物動態学および薬力学に関する知識が必要である (表6)。薬剤の吸収, 分布, 代謝, 排泄, 最小有効血中濃度および中毒濃度は個人差が大きいので, 常用量を目安として各症例の心機能, 腎機能, 肝機能を考慮して増減する。

d) 薬効評価

抗不整脈薬投与後は自覚症状, 3分間心電図, 運動負荷試験, ホルター心電図および臨床電気生理学的検査によって薬剤の有効性のみならず, 不整脈の増悪, 誘発など安全性を評価する。その結果を適応, 目的, 選択, 投与量, 投与間隔に feedback させ, おおのこの過程を再検討し, 最終的に治療目的を達成する。

5) III群抗不整脈薬の臨床

長年, 抗不整脈薬の中心は Na チャンネル抑制作用を有する I群薬であり, さらにβ-遮断作用を有する II群薬および Ca チャンネル抑制作用を有する IV群薬が用いられている。しかし, 1989年の CAST⁸⁾ 報告にて心筋梗塞後の心室期外収縮に対する Ic 群薬投与群での死亡率がプラセボ群のそれよりも高かったため I群薬の功罪が問直されている。その理由は, I群薬の催不整脈作用と陰性変力作用を有するためと考えられている。更に, 1990年の BASIS⁹⁾ や1993年の ESVEM¹⁰⁾ などの無作為割り付け試験により, III群薬は I群薬に比して有意に生存率を改善することが報告されている。III群薬は K チャンネル抑制作用により, 不応期延長, 抗不整脈作用, 抗細動作用, および陽性変力作用をもたらす。amiodarone は K チャンネルのみならず Na および Ca チャンネル抑制作用を有し, かつ血管拡張作用と非選択的交感神経遮断作用を有し, 強力な突然死予防効果を有する (図7)。現在欧米では多施設による無作為割り付けプラセボ対照試験が行われており, 数年後には突然死予防薬としての amiodarone の意義が明らかにされると思われる。わが国では, 1992年10月, III群薬として始めて許可されている。しかし, 高頻度かつ重篤な心外性副作用を有するため, 毒薬指定をうけ, 全症例登録が義務づけられている。今後,

わが国における本剤の有効かつ安全な投与計画の確立と突然死予防薬としての有用性が明らかにされていくものと考えている。

2. 手術療法

頻脈性不整脈による根治的外科治療として確立されているのは WPW 症候群, 心室頻拍, 心房頻拍, 房室結節回帰性頻拍である。WPW 症候群に対する手術は1968年の Sealy ら, 1969年 Iwa らによる心内膜からの副伝導路切断術に始まる。さらに1984年心外膜アプローチ法が開発され, 1980年代には95%以上の成功率が得られ, すでに確立された治療法となっている。心室頻拍に対する手術は1974年 Guiraudon らによる非虚血性心室頻拍に対する心室切開術に始まり, 心内膜切開術, 心内膜剝離術, 心内膜切開術, 心内膜冷凍凝固術などの術式が行われている。心室頻拍に対する手術成績は, 手術死 (30日以内を含む) は0~21%であり, 心臓突然死あるいは心室頻拍の再発率は8~46%である。また最近, Cox らは心房細動に対して両心房に切開を加え再縫合する Maze 手術を試み, その根治に成功し注目されている。わが国でも僧帽弁膜症の心房細動に対しての Maze 手術が行われている。

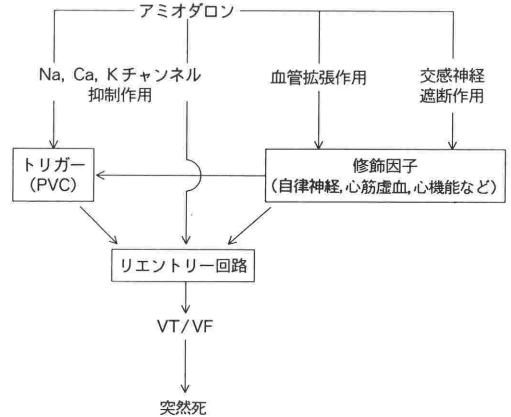


図7 アミオダロンの突然死予防の機序

3. カテーテルアブレーション

カテーテルアブレーションとは経皮的に静脈ないし動脈からのカテーテルを介して種々の形でエネルギーを加えて頻脈性不整脈の発生源となる心筋組織の一部を破壊する治療である。開胸術を必要とせず、根治しうる画期的な治療法である。その臨床応用は1982年に始まり、直流電流が用いられていたが、合併症の頻度が高く高周波通電では成功率は低かった。しかし、1989年に先端の曲がりを手元で操作可能な (steerable) 先端が4mmと長い large tip カテーテルが開発され、1990年以降は WPW 症候群に対する成功率は90%以上と成功率は向上し、合併症は著減した (図8)。そして副伝導路に対するカテーテルアブレーションは確立した治療法として容認され、普及時期に入ったといえる。しかし、心タンポナーデ、完全房

室房ブロック、脳塞栓、大動脈弁閉鎖不全症などの合併症も約3%に報告されている。従って、その適応は慎重にすべきで、患者の informed consent は不可欠である。房室結節回帰性頻拍に対しても高い成功率が得られており、更に、特発性持続性心室頻拍 (右室流出路起源、ペラパミル感受性左室起源)、心房粗動に対する効果も期待されている。しかし、WPW 症候群以外においてはいずれも未だ研究段階の治療法として位置づけられよう。とくに基礎心疾患に伴う持続性心室頻拍および頻脈型心房細動に対するカテーテルアブレーションは緊急避難的な治療法と考えるべきであろう (表7)。

4. 抗頻拍ペースメーカー

抗頻拍ペースメーカーは回帰性頻拍発作の停止を目的とする永久的ペースティングシステムである。それは頻拍発作時にペースメーカーを体外から作動させる型と発作時にペースメーカーが自動的に作動する型に大別される。

自動型抗頻拍ペースメーカーとしては1982年 Spurrell らによって頻拍発作を感知した後に自動的に種々の連結期の extrastimuli や burst pacing をスキャンし、リエントリー回路を遮断し、頻拍を停止させるペースメーカーが開発され、普及している。図9はリエントリーに対するペースティングによる停止機序を示す。しかし、頻拍感知機構および頻拍停止機構に限界があり、また、心房細動や心室細動の誘発および、頻拍化などの問題があり、その適応は房室結節回帰性頻拍、心房粗動および潜在性 WPW 症候群における房室回帰性頻拍に限られている。

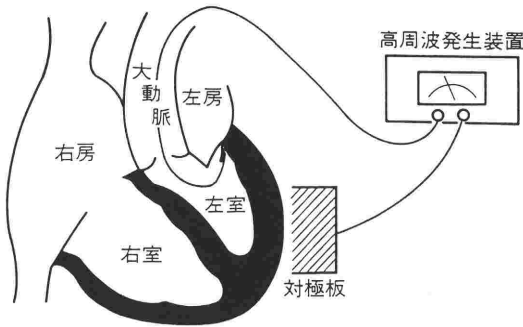


図8 WPW 症候群(A型)に対するカテーテルアブレーション(心室側アプローチ法)

表7 現在考えられる各種不整脈に対するカテーテルアブレーションの適応(1994年)

焼灼部位	不整脈	アブレーション	抗頻拍ペースメーカー	手術	植込み型・除細動器	薬物 (amiodarone) を含む
心房内	心房粗動	3(2)	2	3		1
	心房頻拍リエントリー	3(2)	2	3		1
	自動能	3(2)		3		1
房室接合部	房室結節回帰性頻拍	2	2	3		1
	心房細動	3				1
	房室接合部頻拍	3				1
心室	心室頻拍	2		2	3	1
副伝導路	WPW 症候群 (特にハイリ スクグループ)	2		3		1

5. 植込み型除細動器

植込み型除細動器とは体内に植え込まれ (implantable), 心室細動, 心室頻拍を自動的に認識し (automatic), 電気ショックが作動し (cardioverter/defibrillator), 洞調律に復させるシステムであり, 本体とリードシステムからなる.

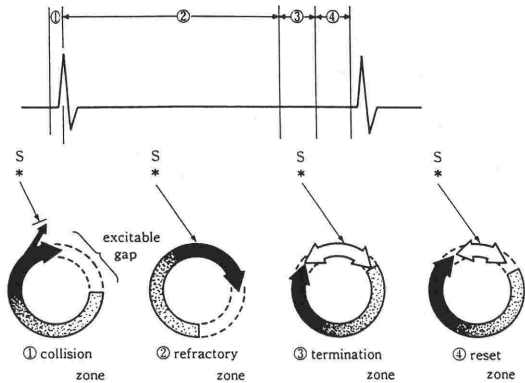


図9 リエントリーに対する停止機序
③に入った電気刺激はリエントリー回路に進入し反方向への興奮は先行興奮の不応期にあたり, 正方向への興奮は先行興奮と衝突し, リエントリーは停止する

植込み型除細動器の概念は古く, 1960年のMirowskiの提唱に始まり, その臨床応用は, 1980年米国ジョンズホプキンス大学で第一例目の植込みに成功している. その後カーディオバージョン機構も開発され, 1985年にはFDAの許可を受けている (第一世代と呼ばれる). 感知機構や大きさなど種々の改良によりプログラム機能を有する機種 Ventak 1550, Ventak P など (第二世代と呼ばれる) が開発され, その植込み例数は急激に増加し, 1992年には25,000例と考えられている. 心室細動蘇生例における1年間の突然死の頻度は20~30%であったが, 本法によって年間2%以下と著減している. さらに心外膜パッチではなく, 皮下電極や経静脈性電極を用いる経静脈リードシステム, あるいは抗頻拍ペースング機能やバックアップペースング機能を有し, メモリー機能を有する機種が第三世代として開発されており (図10), その適応は, 更に拡大されていくと考えられている.

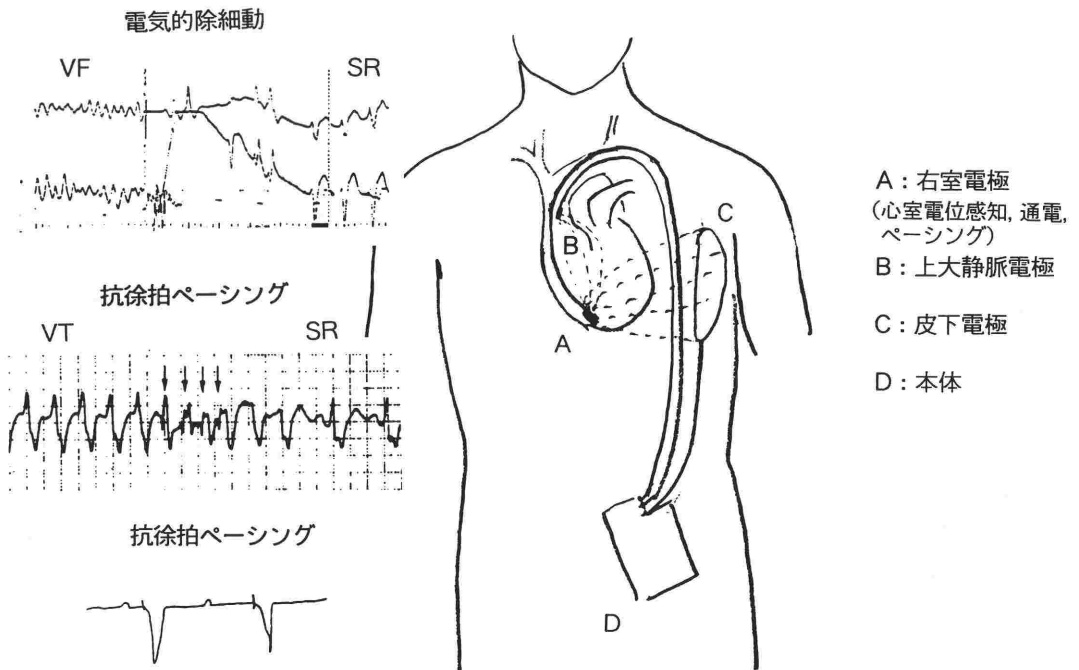


図10 第3世代植込み型除細動器(PCD)の模式図

わが国では1991年1月から第二世代に属する Ventak P の臨床試験, さらに1991年10月には第三世代に属する PCD (Medtronic 社製) の臨床試験が開始され, 1993年に終了し, 1994年認可されており, 近い将来, 発売される予定である.

結 語

不整脈の成因, 診断, 治療の進歩は著しい. 本稿では頻脈性不整脈について述べたが, 徐脈性不整脈に対するペースメーカー療法の進歩も著しい. 従って, 個々の症例において最も適切な治療法を選択することと患者への説明・同意 (インフォームドコンセント) が重要である.

文 献

- 1) 笠貫 宏編: 不整脈, メジカルビュー社, 東京, 1993
- 2) 笠貫 宏: 薬物療法の指標 — 不整脈, 伝導障害. 診断と治療 80: 2-9, 1992
- 3) 笠貫 宏: クラスⅢ抗不整脈薬 — アミオダロンの臨床. 心電図 12: 63-79, 1992
- 4) 笠貫 宏: ペースメーカーの種類と適応. 日本内科学会誌 7: 1096-1102, 1991
- 5) 笠貫 宏ほか: 抗頻脈ペースメーカーの機能比較. 日本臨床 48: 329-339, 1990
- 6) 笠貫 宏編: 心臓カテーテルアブレーション, 医学書院, 東京, 1994
- 7) 笠貫 宏: 植込み除細動器の現状と展望. 心臓 25: 466-474, 1993
- 8) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 321: 406-412, 1989
- 9) Burkart F, et al: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel antiarrhythmic study of infarct survival (BASIS). J Am Coll Cardiol 16: 1711-1718, 1990
- 10) Mason JW, et al: A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 329: 452-458, 1993