

特集

アミオダロンのセラピーについて

笠貫 宏*

AmiodaroneはVaughan Williams分類のⅢ群に属する抗不整脈薬である。その歴史は古く、1962年、ベルギーで狭心症治療薬として合成され、1970年以降は抗不整脈薬として注目されている。欧州各国では広く実用化されていたが、米国では1985年、他薬物無効の致死的心室性頻脈性不整脈のlast choiceの薬物として承認されている。それは、本薬物の特徴が、VT/VFによる突然死の強力な予防効果を示す一方、副作用発現頻度が高く、かつ致死的な心外性副作用を惹起することによる。しかし、本薬物はすでに世界80カ国で発売されており、図1のごとく欧米での売り上げ状況は増加し、特に米国では1989年以降急激に増加している。それは、CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)¹⁾の衝撃的な結果によると考えられる。すなわち、心筋梗塞後の心室性不整脈に対するⅠ群抗不整脈薬は不整脈抑制作用を有したにも関わらず、偽薬投与群よりも生命予後を悪化させるとい

うものであった。その後、Ⅲ群薬である amiodarone に関する多くの大規模試験が報告され、その結果心室頻拍 (VT)/心室細動 (VF) による突然死予防薬として amiodarone の位置づけは確立されたように思われる。本稿では amiodarone の大規模試験の概要を述べ、我々の施設の長期成績を述べ、わが国における本薬物の展望を述べたい。

Amiodarone の大規模試験

CAST 報告以来、amiodarone による生命予後改善に関して多くの大規模研究が報告されているが、その対象によって3つのグループに大別される。(図2) すなわち第1は心筋梗塞後あるいは心不全症例における無症候性心室期外収縮を対象としたものでBASIS (Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival, 1991年)²⁾、PAS (Polish Amiodarone, 1993年)³⁾、CHF-STAT (Veterans Affairs Cooperative Study, 1995年)⁴⁾、CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)、MADIT (Multicenter automatic defibrillator) である。MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) は現在進行中である。第2は心室細動蘇生例ないし心筋梗塞後あるいは心不全症例における持続性VTを対象としたものでCASCADE (Cardiac Arrest

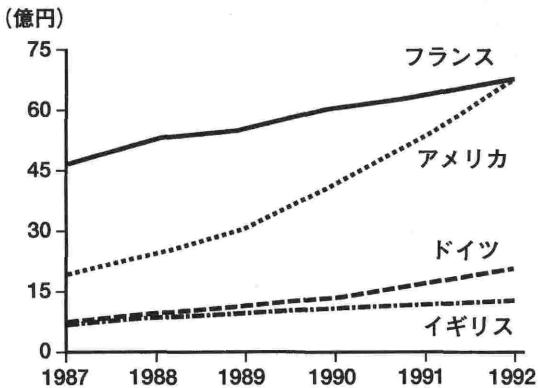


図1 欧米におけるアミオダロンの販売状況

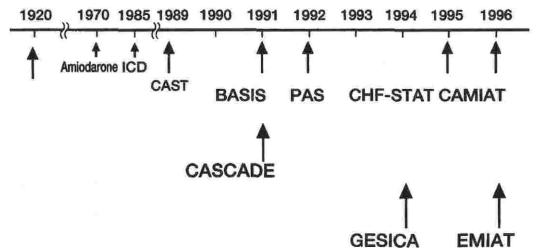


図2 アミオダロンに対する多施設無作為割り付け試験

*東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科

in Seattle Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation, 1991年)⁵⁾, ESVEM (Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring, 1991年) と CASH (Carsiac Arrest Study Humburg, 1991年) CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) は現在進行中である。第3は心室性不整脈の有無にかかわらず、心筋梗塞後あるいは拡張型心筋症の心不全症例を対象としたもので GECICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiac Argentina, 1994年)⁶⁾, EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) である。

1. 心筋梗塞後および心不全症例における心室期外収縮に対する大規模試験

1) BASIS および PAS

1990年の BASIS 報告では、心筋梗塞後の Lown 分類のⅢ群あるいはⅣbのPVCを有する312症例を対象としてI群抗不整脈薬投与群、amiodarone 投与群 (200 mg/日) および無投薬群の3群に無作為割り付け試験を行い、amiodarone 投与群の全死亡および不整脈事故は、無投与群に比して有意に低く、amiodarone は突然死のリスクのあるPVCを伴う心筋梗塞症例の1年間の死亡率を改善させている。(図3)

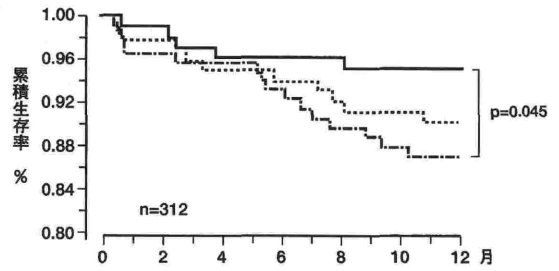


図3 BASISの成績

1992年の PAS では心筋梗塞後の心室性不整脈に対して無作為割り付け試験を行い、amiodarone 投与群 (305例) の心臓死は偽薬投与群 (308例) に比して有意に低い (6.9%, 10.7%) ことが報告されている。(図4)

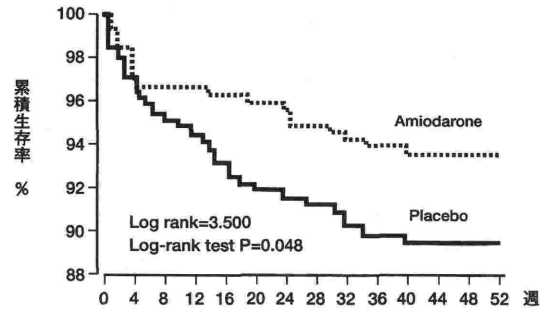


図4 PASの成績

2) CHF-STAT

1995年、心不全症例におけるPVCに対するamiodaroneの生命予後の改善を検討した大規模研究が報告されている。対象は労作時の息切れや夜間発作性呼吸困難を有し、LVEF \leq 0.40の心不全PVC \geq 240/日を有する674症例に対してamiodarone 300 mg/日 (336例) と偽薬 (338例) との無作為割り付け試験がなされている。平均3.5年の追跡期間ではamiodaroneのPVC抑制作用および心機能改善作用が確認されている。しかし、突然死および全死亡の頻度は両群で有意差は認められなかった。しかし、非虚血性すなわち拡張型心筋症による心不全症例においてはamiodarone投与群での生存率は高い傾向が認められている。一方(図5)虚血性心不全症例では有意差は認められていない。

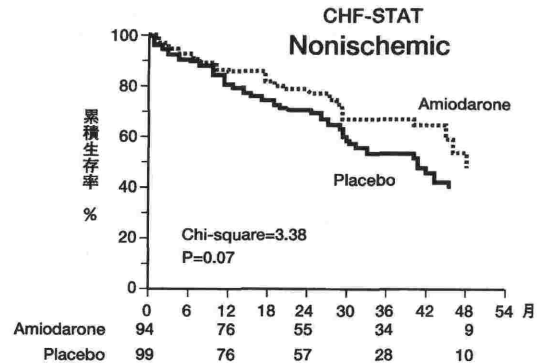


図5 CHF-STATの成績、非虚血性疾患

2. 心室細動蘇生例症例および基礎心疾患に伴う持続性VTに対する大規模研究

CASCADEはVF蘇生例228例を対象としたI群薬 (quinidine, procainamide, flecainide) と amiodarone の無作為割り付け試験である。全心臓死、VF蘇生、植込み型除細動器作動をend point とするとamiodaroneはI群薬に比し有意に生存率を高める (p=0.007, 1年後91% : 77%, 3年後76

% : 56%, 5年後63% : 48%). (図6)

3. 心不全症例に対する大規模試験

1) GESICA (Grupode Estudio dela Sobrevide en la Insuficiencia Cardiac Argentina)

対象は重症心不全症例 (CSCSAS 分類 class II, III, IV, LVEF ≤ 0.35 など) 516例で amiodarone (260例, 300 mg/日) と対照群 (256例) に無作為割り付けされている. amiodarone は対照群に比し, 有意に全死亡率を低下させ (p=0.024), 突然死からの生存率は有意に高めているが, 心不全死では有意差はみられていない. 心室性不整脈の有無にかかわらず, amiodarone は心不全症例の生命予後を改善すると結論づけられている. しかし, 非持続性 VT の有無別にみると, VT (+) 群では amiodarone 群での生存率は有意に高いが, VT (-) 群では有意差は認められていない. (図7) 従って, amiodarone は非持続性 VT を有する心不全症例の生命予後を改善すると解釈すべきであろう.

2) EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)

対象は心筋梗塞 (LVEF ≤ 40%) 症例で amiodarone 200 mg と偽薬の無作為割り付け試験である. 2年間の追跡期間では amiodarone 不整脈死とVF蘇生を有意に抑制している.

3) CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)

心筋梗塞後の PVC > 10/時間又は非持続性 VT を有する1,202例を対象として amiodarone 200 mg と偽薬の無作為割り付け試験である. 2年間の追跡期間において amiodarone は有意に不整脈死又は, VF蘇生を抑制している.

当施設における難治性心室性頻脈性不整脈に対するアミオダロンの臨床効果

我々は, I群の抗不整脈薬が無効あるいは副作用のために使用不能であった VT/VF 102症例に対してアミオダロンの臨床効果を検討した. 基礎心疾患の内訳は心筋梗塞30例, 拡張型心筋症31例, 肥大型心筋症10例, 不整脈源性右室異形成 11例, 弁膜疾患 9例及び他の心疾患13例であった. 平均左駆出率は37.3%で, 駆出率 < 30% は32例であった. amiodarone の初回投与 200~600 mgで, 最終投与量は50~200 mg/日で, 平均135 mg/日であった. (図8) 平均24.1ヶ月の追跡期間での VT 再

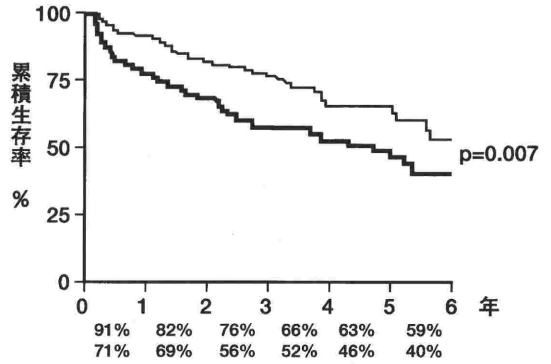


図6 CASCADE の成績

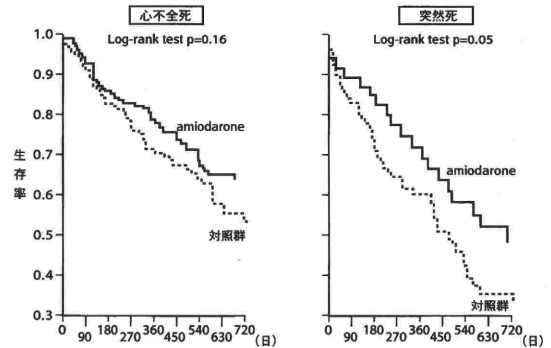


図7 GESICA の成績

発は16例 (23%), 心臓急死 6例, 全死亡13例, 中止 7例 (11%)であり, 63例で著効を示した. (図9)

副作用は, 重篤なものとしては間質性肺炎が4例見られ, 肺拡散能低下が7例 (11%)あり, 甲状腺機能異常が10例に見られ, 精神症状が1例に出現した. 副作用のために投与中止を必要としたのは間質性肺炎の4例, DLCO低下2例, 甲状腺機能亢進1例であった.

わが国における amiodarone の現状と展望

既述の如く, わが国での本薬物の開発は欧米に比し著しく遅れ, そのためその適応は他薬物が無効ないし副作用のため使用困難な致死的心室性不整脈 (VF/VT) および肥大型心筋症に伴う発作性心房細動と米国と同様に極めて制限されている. 一方, 投与量は初期付加量は400 mg/日を2週間,

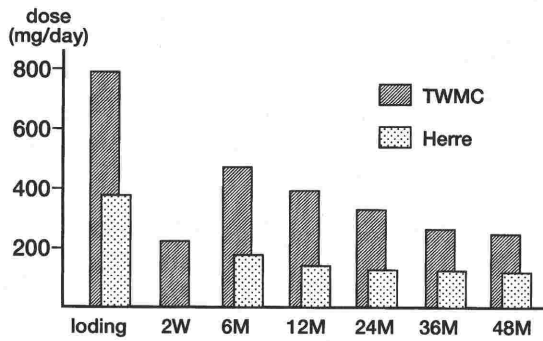


図8 アミオダロンの投与量の経時的変化 (当施設 TWMC と Herre の報告の比較)

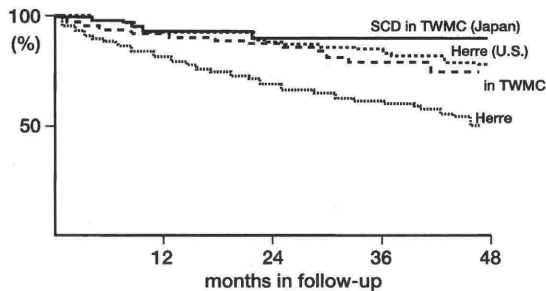


図9 アミオダロンによる窒息死と心臓孔に対する長期成績 (当施設 TWMC と Herre の報告の比較)

維持量は200 mg/日と、欧州よりも低用量に決められている。その臨床試験および我々の成績から、わが国では200 mg/日以下という低用量で、欧米とはほぼ同等の有効性と安全性が得られていることは注目すべきと考えられる。

日本では、amiodarone は循環器治療薬としてはじめて稀用医薬品として開発され、毒薬として指摘されたことは、今後わが国における本薬物の展望を考える上で重要な意味を持つと思われる。そのため、1992年10月本薬物が発売されてから現在まで本薬物が投与された症例は約1000例にすぎない。

い。欧米での臨床的位置づけを考えれば amiodarone によって救命される症例はもっと多いはずである。

本薬物の risk/benefit を慎重に比較した上で適応を決定し、更に患者への十分な説明と同意 (Informed consent) を得、更に慎重な投与計画の決定と、投与後の定期的な有効性と副作用の厳重なチェックを行うことによって、本薬物の持つ強力な突然死予防効果を活用すべきであろう。今後全症例の登録を積み重ねることによって、わが国における本薬物の有効かつ安全な投与計画の確立と心臓突然死予防薬としての有効性が明らかにされていくものと考えられる。更に心不全症例における心房細動などの上室性頻脈を不整脈へと適応が拡大されていくものと考えられる。

文 献

- 1) 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 Med* 321 : 406, 1989
- 2) Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, 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, 1990
- 3) Ceremuzynski Y, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, et al : Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction. a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 20 : 1056-1062, 1992
- 4) Singh SN, Fletcher RD, Fletcher SG, et al : Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl Med* 333 : 77-82, 1995
- 5) The CASCADE Investigators : Cardiac Arrest in Seattle Conventional versus amiodarone drug evaluation (The CASCADE study). *Am J Cardiol* 67 : 578-584, 1991
- 6) Deval HC, Ncl DR, Grancelli HO, et al : Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardica en Argentina (GESICA). *The LANCET* 344 : 493-498, 1994