

抗不整脈薬

小森 貞 嘉*

与えられたテーマは抗不整脈薬の有用性の再評価であるが、最初に不整脈治療法について簡単に述べた後に抗不整脈薬治療の現状と問題点について述べる。

不整脈治療の目的

不整脈を治療する目的として4つ挙げることができる。まず第1に患者の予後を改善させるために不整脈の治療を行う。これは最も重要な目的であり、最近の大規模臨床試験の end point である。2番目は心機能を改善させるために治療するが、逆に心機能の悪化が不整脈の原因になることがある。3番目に不整脈の症状として動悸、息切れなどを訴えしばしば Quality of Life (QOL) が悪化することがあり、QOL 改善のため治療が必要となる。4番目として不整脈の合併症の予防がある。例えば心房細動では血栓塞栓症を合併する可能性が高く、この血栓塞栓症を予防することも不整脈治療の大切な目的となる。

実際の不整脈診療では、まず今現在起きている不整脈を停止させる必要がある場合と、現在は不整脈は起きていないが、将来起こる可能性がある不整脈を治療する。つまり、不整脈の予防が必要な場合がある。さらに心房細動、心房粗動で不整脈そのものが停止、予防できないときは次善の策として心室拍数をコントロールすることが行われる。不整脈治療の目標を明確にする必要がある。

不整脈治療法

現在行われている不整脈治療法は薬物治療と非薬物治療とに分けることができる(表1)。薬物治療は不整脈の停止や予防に有効であるが、根治

表1 不整脈治療法

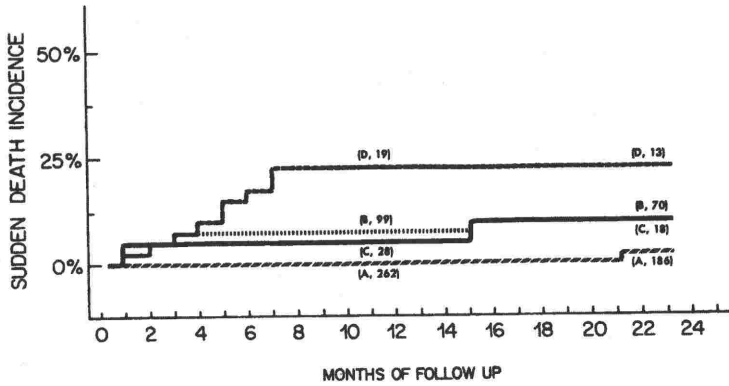
I	薬物療法
II	非薬物療法
1	ペースメーカー療法
2	手術療法
3	カテーテルアブレーション
4	植え込み型除細動器

治療ではなく、いくつかの問題点が指摘されている。一方近年非薬物療法が目覚ましい進歩をとげ、不整脈治療は様変わりした。洞不全症候群や房室ブロックなど徐脈性不整脈に対してはペースメーカー治療が行われる。手術療法も新たに心房細動に対するメイズ手術が開発された。高周波カテーテルアブレーションはカテーテル先端と背部に置いた電極板との間で高周波を通電することにより、カテーテル先端に接した限局した心筋を熱により凝固壊死させることにより、不整脈を根治させる治療法である。有効性と安全性が高く WPW 症候群、心房粗動、特発性心室頻拍、房室結節回帰性頻拍では first line の治療法である。植え込み型除細動器は不整脈を予防することはできないが確実に重症不整脈を停止させて、予後を改善させることが報告されている。

不整脈と予後

心筋梗塞患者の予後を規定する因子として左室駆出率、罹患冠動脈数、冠危険因子などがあるが、心室期外収縮の数も予後を規定することが報告されている(図1)。Makharji¹⁾によると心筋梗塞患者の2年間の突然死亡率は左室駆出率40%以上、心室期外収縮1時間に10個未満の群に比べ、駆出率が40%未満、心室期外収縮は10個以下のいずれかがある群では死亡率が5-6倍に増加した。駆

*山梨医科大学第二内科



Mukharji J. et al Am J Cardiol 1984

図1 急性心筋梗塞患者の予後と左室駆出率, 心室期外収縮数

A 群は左室駆出率 (LVEF) が40%より大きく, 心室期外収縮数は (PVC) 10拍/時間未満, B 群は LVEF が40%以下, PVC は10拍/時間未満, C 群は LVEF が40%より大きく, PVC は10拍/時間以上, D 群は LVEF が40%以下, かつ PVC は10拍/時間以上の群である。

出率が40%未満かつ心室期外収縮数が10個以上の群では11倍に突然死が増大した。したがって, 心筋梗塞患者の心室不整脈を抑制すれば患者の予後が良くなると考えられた。

抗不整脈薬治療と予後

前述の仮説を確かめるために Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) が行われた²⁾。ホルター心電図記録で1時間に6個以上のPVCがあり, 梗塞後3ヶ月以内では駆出率55%以下, 3ヶ月以降では40%以下の患者を対象にエンカイナイド, フレカイナイド, モリシジンを投与して不整脈を80%以上抑制することを確認した。1727名の患者にエンカイナイド, フレカイナイド, モリシジンを或いはプラセボを投与して平均10ヶ月間観察した。期待に反してむしろエンカイナイド, フレカイナイドで不整脈による心臓死も全死亡も約3倍に増加することが明らかになった(図2)。引き続き行われたCAST IIでもモリシジンの有効性は確認されなかった³⁾。これは心筋梗塞患者で軽症の心室期外収縮をI群薬で抑制しても予後は改善しないばかりか悪化させることを示しており, 抗不整脈薬治療に大きな衝撃を与えた。

Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) の目的は有効な抗不整脈薬を選択するのに電気生理学的検査が有効なの

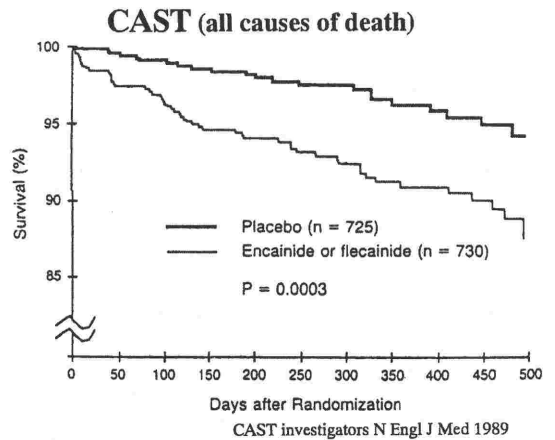


図2 Cardiac arrhythmia suppression trial

かホルター心電図が有効なのかを検討するために行われた⁴⁾。CASTより重篤な不整脈患者つまり突然死から蘇生した患者或いは持続性心室頻拍患者が対象であった。電気生理学的検査で持続性心室頻拍が誘発され, ホルター心電図で1時間に10個以上の心室期外収縮のある患者486名で7種類の抗不整脈薬の有効性を電気生理学的検査, ホルター心電図検査のいずれかで検討した。電気生理学的検査では45%の症例にしか有効薬を見つけることができなかったのに対し, ホルター心電図で

は77%で有効薬を見つけることが可能であった。もう一つの重要な結果は dl-sotalol の不整脈予防効果と死亡率低下効果が他の薬物より有意に優れていることであった (表2)。β遮断作用のないⅢ群薬である d-sotalol を使用したその後の別の研究で予後改善効果が認められなかった⁵⁾。したがってβ遮断作用が重症心室不整脈に対して有効性をもたらしたと考えられる。β遮断薬の予後改善効果は心不全患者や心筋梗塞患者で既に報告されている^{6,7)}通りである。

心室細動を経験した患者を対象に電気生理学的あるいはホルター心電図検査で有効性が確認されたⅠ群薬と経験的に投与した amiodarone との予後改善効果を比較するために、Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation study (CASCADE) が行なわれた⁸⁾。結果は電気生理学的ないしホルター心電図で有効と判定したⅠ群薬より amiodarone のほうが有効であった (図3)。Amiodarone はⅢ群薬に分類されているがβ遮断作用, Na channel 遮断作用, Ca channel 遮断作用を合わせ持つ薬物であり, どの作用が有効性に関与しているかは不明である。他の検討でも amiodarone は患者の生命予後を改善させることが報告されている⁹⁾。しかし, amiodarone には肺毒性, 甲状腺機能障害など無視できない副作用がありその使用法は簡便でない。

植え込み型除細動器と予後

Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) では心停止を経験した患者を対象に植え込み型除細動器と amiodarone を含む薬物療法との予後改善効果

表2 Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring

抗不整脈薬	副作用 (%)	有効率 (%)		1年後再発率 (%)
		EPS	ホルター	
イミプラミン	43	10	45	56
メキシレチン	27	12	67	44
ピルメノール	23	19	55	56
プロカインアミド	24	26	50	50
プロパフェノン	26	14	48	39
キニジン	24	16	59	40
ソタロール	16	35	56	21

dl-sotalol で1年後の不整脈再発が最も少なかった

について比較し, 植え込み型除細動器により予後がより改善されることを報告した¹⁰⁾。抗不整脈薬のなかで最も予後改善効果が優れていると考えられる amiodarone より, 植え込み型除細動器は心停止を起す可能性の高い患者ではより有効であると考えられる。しかし, 植え込み型除細動器には不整脈予防効果はなく, 発生した不整脈を停止させるだけであり, 頻回に不整脈を起こす場合には予防のために薬物療法やカテーテルアブレーションが必要であり, 治療法は統合的に考える必要がある。

抗不整脈薬の問題点

抗不整脈薬そのものの問題点として少なくとも5つ挙げることができる。(1)まず不整脈抑制機序が明確でないことがある。つまり, 目標としている標的チャンネルが何であるか, また不整脈の基質が何であるのかが明らかでない。これらを明らかにするため Sicilian Gambite 分類¹¹⁾に基づいた不整脈治療が提唱されている。(2)次に amiodarone や dl-sotalol に見るように抗不整脈作用が単一ではなく, 予後改善効果に複数の機序が関与している可能性が高い。(3)さらに催不整脈作用は全ての抗不整脈薬に共通の問題である。図4は発作性心房細動のためⅠ群薬が投与された患者で記録された心電図である。いわゆる Torsades de pointes が発生し不可逆性脳障害のため患者を失った。(4)また抗不整脈薬の開発の段階に於てはその作用は

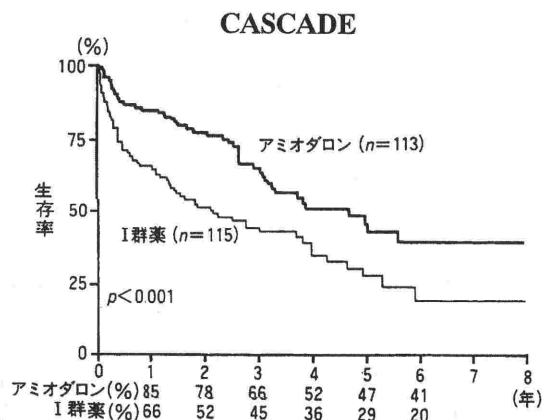


図3 Cardiac arrest in Seattle : Conventional versus amiodarone drug evaluation study

CASCADE Investigators Am J Cardiol 1991

T. H. 92 YO. Male HD. Class I antiarrhythmic drug

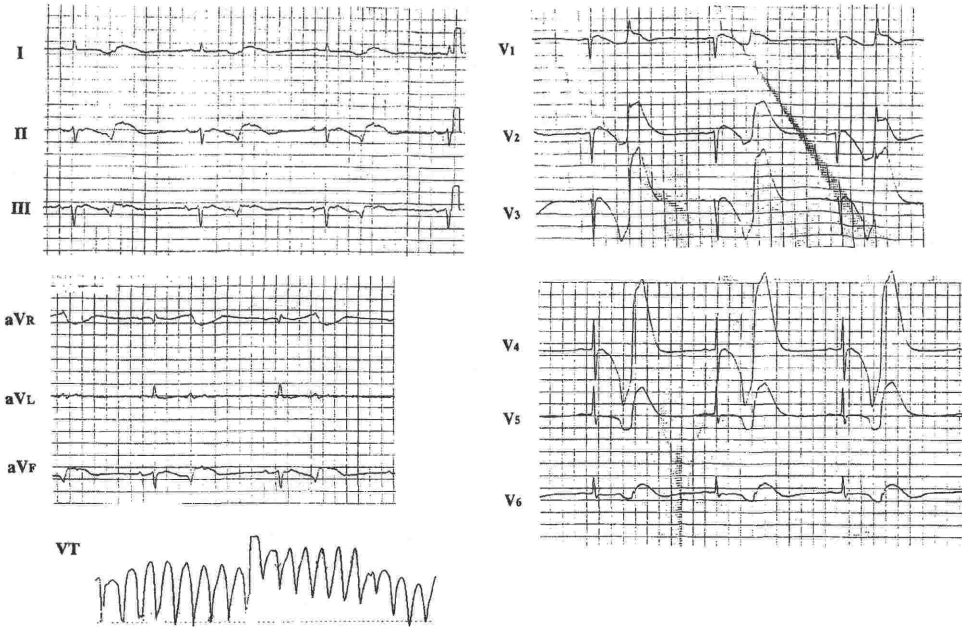


図4 I群薬により引き起こされた Torsades de pointes

92歳男性の発作性心房細動に対してI群薬を投与中にTorsades de pointesを起こした(左下)。QT時間の著明な延長と連結期の短い心室期外収縮が認められる。意識を回復することなく3カ月後に死亡した。

主に健常心筋で検討されている。臨床では何らかの異常が心筋に存在しており、抗不整脈薬は健常心筋とは異なった作用を引き起こす可能性がある。(5)最後に不整脈の基質、発生機序が時間的空間的に変化しうることである。例えば、心筋病変が進行し、新たな不整脈基質を形成しそれまでは有効であった抗不整脈薬が無効になるだけでなく、より重症な不整脈を引き起こす結果となる。抗不整脈薬の作用、投与量、心筋傷害の程度、広がり、薬物動態に影響する腎、肝機能などにより現れる効果が異なってくる。

抗不整脈治療の問題

CASTを始めとする大規模臨床試験の結果を実際の治療にいかに関結び付けるかということが第一の点である。いずれの大規模臨床試験も特定の患者を対象として行われており、その結果を全ての患者に適用することはできない。例えば陳旧性心筋梗塞患者で持続性心室頻拍のある場合、電気生理学的検査で予防効果があるI群薬が見つかった

患者にはそのI群薬は投与されるべきである¹²⁾。CASTの結果はあくまでも心筋梗塞患者で軽症な心室不整脈を合併した場合はI群薬を投与すべきでないことを示している。大規模臨床試験で明らかにされたことは予後を改善する抗不整脈薬は現在までのところ amiodarone, dl-sotalol, β 遮断薬、それに抗不整脈薬には分類されないがACE阻害薬である¹³⁾。

新しい抗不整脈薬の分類である Sicilian Gambit 分類は不整脈発生機序、標的チャネルを明確にして理論的な抗不整脈薬選択を可能にするために提案された。しかし、現在までの所その臨床上的有用性は不明であり、今後の検討が待たれる。

非薬物療法であるカテーテルアブレーション、植え込み型除細動器の有用性が極めて高いことが明らかにされた。カテーテルアブレーションは成功すれば根治治療であり患者に対する恩恵は極めて大きく、植え込み型除細動器は不整脈抑制効果はないが、重症不整脈を速やかに停止させ、

amiodarone をしのぐ予後改善効果が認められる。いろいろな抗不整脈薬、治療法が開発されて来たが、いまだどの患者を、いかなる治療法で、どこに目標を於て治療すべきかが明確にされていない状況である。患者をリスクで層別化し、最も効率的な治療法が何であるかを今後明らかにする必要がある。

文 献

- 1) Mukharji J, Rude RE, Poole WK, et al : Risk factors for sudden death after myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol* 54 : 31-36, 1984
- 2) Epstein AE, Bigger JT Jr., Wyse DG, et al: Events in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 18 : 14-19, 1991
- 3) CAST II investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 327 : 227-233, 1992
- 4) Mason JW: A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 329 : 452-458, 1993
- 5) Waldo AL, Camm AJ, de Ruyte H, et al: Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol* 75 : 1023-1027, 1995
- 6) The BHAT research group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 247 : 1707-1714, 1982
- 7) CIBIS investigators and committees: A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90 : 1765-1773, 1994
- 8) The CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 72 : 280-287, 1993
- 9) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al: Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 344 : 493-498, 1994
- 10) Siebels J, Cappato R, Ru'ppel R, et al: ICD versus drugs in cardiac arrest survivors: preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg. *PACE* 16 : 552-558, 1993
- 11) Task force of the working group on arrhythmias of the european society of cardiology: the Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 84 : 1831-1851, 1991
- 12) Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, et al: Long-term outcome of survivors of cardiac arrest whose therapy is guided by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 19 : 780-788, 1992
- 13) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 327 : 669-677, 1992