

心不全に伴う心室性不整脈に対するⅢ群薬の有用性

新 博 次*

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) では、Ic 群抗不整脈薬が心筋梗塞後の心室期外収縮を抑制したにもかかわらず、かえって死亡率を高める結果となった。この報告以来、抗不整脈薬の催不整脈作用について再認識がなされ、陰性変力作用を有するI群抗不整脈薬は、心機能低下例では使用しにくいことが広く認識されるに至った。その後、約10年間、心機能低下例の心室性不整脈に如何に対応したら良いかにつき検証が行われた。当初は、心筋梗塞後の心室性不整脈を抑制することが予後を改善しうるかにつき、その後は心機能低下例の予後を改善するか否かにつき次々に臨床試験が行われた。最近の本邦の医療事情をみると心筋梗塞急性期の積極的な冠動脈再建術など治療法が普及し、心筋梗塞後の不整脈患者は減少したが、心機能低下例における不整脈への対応はまだ解決されたとは言い難い。アミオダロンの有用性が広く認識されているが、致死的心室性不整脈に対しては植込み型除細動器を使用せざるを得ない状況にある。ここではⅢ群抗不整脈薬として本邦で使用可能となり10年が経過したアミオダロンを中心にⅢ群抗不整脈薬の有用性につき述べる。

心筋梗塞後の心室性不整脈とⅢ群薬

CAST 以後、I 群抗不整脈から明らかに心機能抑制作用のないⅢ群薬への期待が高まり、次から次へとⅢ群薬の臨床試験が施行された。BASIS (Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival)¹⁾と称される心筋梗塞後の無症候性心室性不整脈のある症例を対象とした試験では、アミオダロン使用群では、従来の抗不整脈薬 (I 群薬) による治療

群より予後良好であり、プラセボと比較すると有意に死亡率を低下したことが報告された。この報告は、CAST でI群抗不整脈薬が不整脈死を増加させることが広く知られた時期に示されたこともあり、アミオダロンをはじめとするⅢ群薬に大きな期待を集めることになった。以後、アミオダロンをはじめとするⅢ群抗不整脈薬が、心筋梗塞後の予後を改善しうるであろうとの見込みにより各種Ⅲ群薬を用いた大規模臨床試験が行われた。

左心機能低下とⅢ群薬

心機能低下例はその予後が悪く、心室性不整脈も心事故発症に寄与していることが想定される。しかし、従来のI群抗不整脈薬をこのような症例に使用することは、かえって予後を悪化させることが懸念される。この問題にいかに対応すべきかを検証するためアミオダロンをはじめとするⅢ群抗不整脈薬の大規模臨床試験が行われた。

1) アミオダロンの臨床成績

アルゼンチンで施行された GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina)²⁾では左心機能低下例に使用した際に総死亡と不整脈死を有意に減少させたことが報告された。その後 GESICA の成績から心拍数依存的な効果が伺えたことから試験開始時の心拍数により患者群を二群に分け再解析した結果が示された。図1に示すごとく、試験開始時の心拍数90/分以上の症例で、アミオダロンの効果が高い³⁾ことが判明し、アミオダロンの徐脈作用が死亡率改善に寄与している可能性も論じられた。さらに EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)⁴⁾、CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)⁵⁾では、心筋梗塞後の左心機能低下例 (LVEF 40% 以下) 例

*日本医科大学付属多摩永山病院内科

(EMIAT),あるいは心室性不整脈多発例(CAMIAT)を対象としたが、いずれも総死亡には有意の差をみないものの不整脈死を有意に減少させた。これらの臨床試験から、アミオダロンは心筋梗塞ないし左心機能低下例で不整脈治療が必要な場合に用いるべき薬物と位置づけされる。

2) アミオダロン以外のⅢ群薬

一方、他のⅢ群薬(選択的Kチャネルブロッカー)のドフェチリド、d-ソタロールで行われた大規模臨床試験では、アミオダロンの結果とは異なるものであった。d-ソタロールのSWORD

(Survival With Oral d-Sotalol) trialは、心筋梗塞後の左心機能低下例を対象として開始されたが、プラセボより高い死亡率であることが判明し中断された。また、DAIAMOND(Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide) Studyでは、ドフェチリドが死亡率を増加させないことを示すに止まった。すなわち、アミオダロンを除くⅢ群抗不整脈薬は、これまでのところ左心機能低下例でその予後改善効果を示すに至らず、心機能低下例における不整脈死減少効果はⅢ群薬の作用というよりアミオダロン固有の効果と見なすべきである。

3) アミオダロンと背景疾患

上記のごとく、アミオダロンが心筋梗塞など左心機能低下例においてその予後を不整脈死を減少させ改善することが示されたが、CHF-STAT(Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure.)と呼ばれる試験⁶⁾では、図2のごとく虚血性ではなく非虚血性の心機能低下例でより高いアミオダロンの効果が期待できることが報告された。すなわち、対象を虚血性心疾患、非虚血性心疾患とに二分しその予後を解析したところ、前者では有意差をみるに至らなかったが、非虚血性の心機能低下例では有意差をもって予後改善効果を認め、虚血性心疾患ではない心機能低下例でより高い臨床効果が期待できることが示されている。なお、その後を示されたメタアナリシス⁷⁾では、図3に示すごとく無投薬群と比しアミ

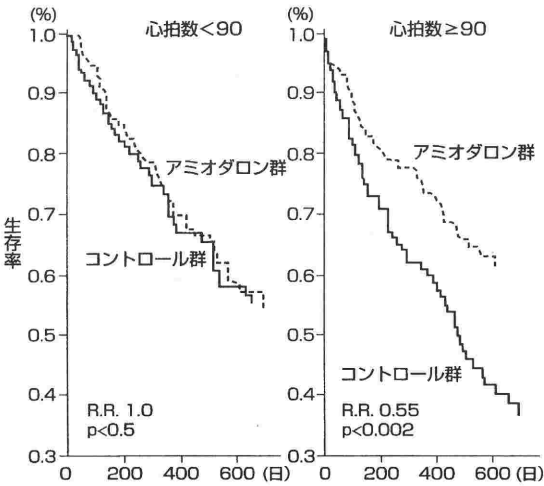


図1 GESICAでのアミオダロンの心拍数依存性効果 (文献³⁾より引用)

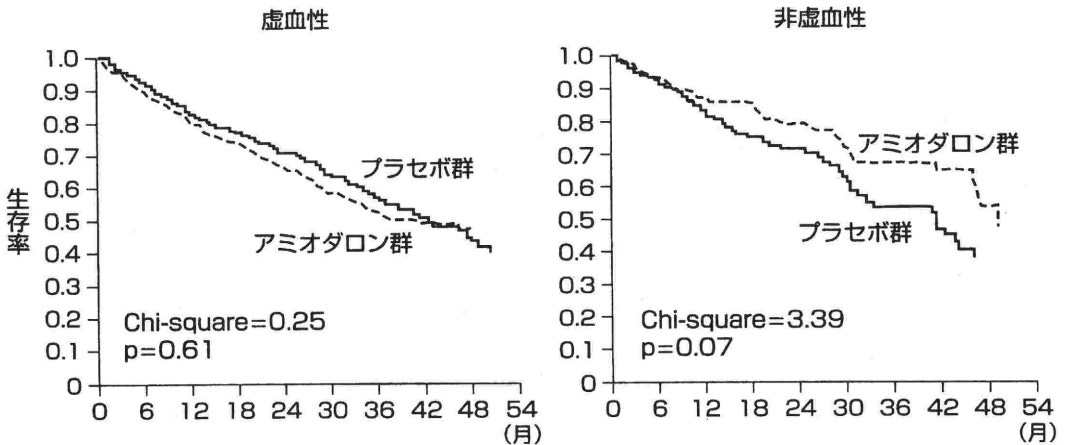


図2 CHF-STATにおけるアミオダロンの基礎疾患別効果 (文献⁶⁾より引用)

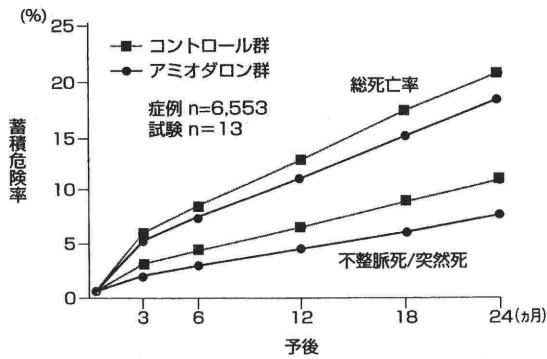


図3 器質的心疾患に伴う心室性不整脈（期外収縮あるいは非持続性心室頻拍）に対するアミオダロンの生命予後改善（メタアナリシスによる）（文献⁷⁾より引用）

オダロン投与群では総死亡率で13%，不整脈死亡を29%低下させていることが示された。この報告は、心筋梗塞ないしうっ血性心不全を対象とし、アミオダロンの予後に対する効果を検証した13の無作為介入試験の成績を解析したものである。アミオダロンの予後改善効果は心筋梗塞後、うっ血性心不全といった背景疾患にかかわらず示されたものの不整脈死、突然死の予測因子としてもっとも重要なものは症候性のうっ血性心不全であった。すなわち、心機能低下例ではより予後が悪いことが再確認されたことになるが、アミオダロンは、この心機能低下例における致死的心室性不整脈の発症を減少させていることを示す結果といえる。

Ⅲ群薬と植込み型除細動器

心機能低下例の不整脈死をアミオダロンが有意に減少させることが明らかとなったが、薬物の効果は不整脈事故の頻度を低下させるに止まると考えられ、植込み型除細動器（ICD）との比較試験ではやはり ICD に勝る効果を示すことはできな

かった。ICD は発症した心室頻拍、心室細動に対し適宜対応可能な機能を有し、一方の抗不整脈薬は発生頻度を低下させるに止まるための差といえる。よって致死性不整脈の再発が予測される場合には、積極的にICDを使用し、アミオダロンを使用しICDの作動頻度を減少させるべき努力が必要であろう。この目的には、より副作用の少ない薬物が望まれるが、不整脈死に対し臨床効果が検証されている薬物はアミオダロンであり、他にはICD併用効果が示されているのは β 遮断薬でⅢ群作用を有するソタロールに限られている。

文 献

- 1) Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al : Effects 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
- 2) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al : Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 344 : 493-498, 1994
- 3) Nur DR, Doval HC, Grancelli HO, et al : Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29 : 1199-1205, 1997
- 4) Singh SH, Fletcher RD, Fischer SG, et al : Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 333 : 72-82, 1995
- 5) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al : Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 349 : 667-674, 1997
- 6) Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al : Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 349 : 675-682, 1997
- 7) Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators : Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 350 : 1417-1424, 1997