

## 【討 論】

**三田村** 今日は低心機能例の不整脈管理ということで、いろいろな角度からどのようなアプローチをしたらいいかということを議論したいと考えています。いろいろな手段があります。ご覧いただいたように、薬だけではなくて、非薬物療法もかなり進歩してきていると思います。

多くの大規模 study は欧米のもので、日本の大規模 study は残念ながらきちんとしたものがありませんので、どうしても欧米のデータに頼らざるを得ないのですけれども、ひとつ、日本の特殊性ということを見た時に、果してそれが適用できるのかどうか。特に欧米のデータはいわゆる虚血性の心臓病が圧倒的に多くて、偏っている可能性があります。そうなってくると、どちらかという DCM が比較的多い日本の場合、どのように対応したらよいかということをもっと皆さんにお聞きしたいと思います。

最初に新先生に、いわゆるⅢ群薬というお話でしたが、OMI に対するⅢ群薬と DCM に対するⅢ群薬では、効き方、あるいは使う必要性が違うのかどうか、その辺のご意見をお願いしたいと思います。

**新** 欧米では、疾患背景としてわが国と少し違う点は、比較的篤な虚血性心疾患の症例が大変多く含まれているということが特徴かと思えます。それで今日お話しさせていただいたアミオダロンの成績では、アミオダロンの効果自体は非虚血性心疾患の患者さんの方により有利であるということが伺えます。よって、その成績を受ければ、わが国の患者さんにおいてはより有利な展開が期待できると、そのように考えています。

それからもう1つは非虚血の、例えば DCM ということ仮定してもよろしいですが、心機能低下の程度によって、まだ心機能の低下があまり進んでいない初期の心筋症にはⅠ群薬もアプライできる。ただ、長期に使う場合には大きな問題が控えているというふうに考えていますが、急性効果である時期をしのぐという考え方からすれば、Ⅰ群薬も心筋疾患に全く使えないということではないというふうに私は考えています。

**三田村** 先生は、最初に CAST と SWORD のこ

とにちょっと触れていましたが、CAST のデータというのは old MI のデータなのですが、DCM の場合にはあてはまらないかもしれないと思うのですが、DCM だったら Na channel blocker はどうなのでしょう。

**新** それは対象が無症候性の期外収縮でしたので、それはあまり差がないように思っています。

**三田村** それから SWORD という study は、Ⅲ群薬の中の D-ソタロールと言われる比較的ピュアな薬を使っていますが、果してアミオダロンとそういったピュアなⅢ群薬とは効果が違うのかどうか、その辺は先生はどのようにお考えですか。

**新** 1つの問題は、ピュアなⅢ群薬は QT 延長を来すことがありまして、それに伴う心室性不整脈の発症というのがやはり問題になっていくと考えます。当初Ⅲ群薬が注目されたのは、心機能抑制がほとんどないであろうという観点から、ピュアな  $I_{Kr}$  blocker がかなり何種類も開発されたわけですが、結局世に残ったのはどうもドフェチリドだけであった。しかも、そのドフェチリドのダイヤモンド試験の成績にしても、アミオダロンと同じと言ってはちょっと問題がありますが、総死亡に関しては悪くはないという検証が得られた。ただ、そこで出てきた副産物は、心房細動の発生率が少なかった、あるいは心房細動を除細動、洞調律に戻した症例があったということが1つの副産物であったと思います。

**三田村** それからもう1つ、急性期の治療で、今比較的新しいニフェカラントと言われるⅢ群薬がありますが、そういった薬が出現してきて、果して急性期の不整脈はリドカインで従来通り行くのがいいのか、それともニフェカラントのような薬を使った方がよりいいのか、その辺はいかがでしょうか。

**新** やはりニフェカラントも純粋な  $I_{Kr}$  blocker です。そういう意味では、今は静注薬しかありませんね。それで急性効果を見るには、使い勝手としては悪くないと思います。ただ、長時間点滴静注等で持続させますと、やはりそういった不整脈作用的なものが出やすくなる可能性が残っているというふうに考えていただいていると思います。

**三田村** 同じ点に関して、池主先生もニフェカラントの経験がいろいろあると思いますが、このよ

うな  $I_{Kr}$  blocker は急性期でも積極的に使うべきなのではないでしょうか。

**池主** ニフェカラントは静注薬ですので、どちらかと言えば、急性期または短期間で使用し、維持には不向きだと思います。虚血の時にはリドカインを使っています。それ以外の心室頻拍で心機能がよくて血圧が保たれていればプロカイアミドを使いますけれども、electrical storm のような状況の時には、ニフェカラントの静注を使っています。

**三田村** 先生は storm のことにお触れになりましたが、storm は低心機能例の方がより出やすいというのはどうしてなのでしょう。

**池主** Storm の原因が完全にわかっているわけではないのですが、交感神経興奮が悪さをしているということは間違いないと思います。それから低心機能例では、本当にリエントリー性の VT かどうかということもよくわからなくて、心機能が改善してからプログラム刺激をやっても誘発されない場合も経験されます。自動能の亢進ということも考えられると思いますが、明確に storm の機序はこれだというふうには言えないのではないかと思います。

**三田村** それから先生は、いわゆる primary prevention と言いますか、まだ致死的な不整脈を起こしていない患者さんに対して、ICD を予め入れておくという成績を改善できるという成績をお示しになったのですが、MADIT-II というのは old MI を対象としています。もう1つの CAT というのは DCM でしたね。そして DCM の場合にはあまり ICD は予後を改善しなかった。この辺はどういう違いを反映したのか。あるいはデータがまだ不十分なのか、先生のご意見はいかがでしょう。

**池主** 明確にお答えできるかどうかわかりませんが、キャット研究では ICD が入っていない人の死亡例もあまり高くないのですね。症例数が少ないということと、コントロール群の死亡率があまり高くないということがありますが、EF が30%以下で9カ月以内の発症ということですから、もう少し両群間で差が出るのではないかと思います。しかし、一次予防に関しては、虚血症だとしても、メディット2のデータがあるとしても、本邦では全く不整脈がない人に ICD を入れるというのは、ちょっと抵抗があるところだと思います。

**三田村** 先生方はよく、EPS で VT の誘発という試験をされますが、まだ自然発作を起こしていない患者さんで、もし EPS をやって sustained の VT あるいは VF が出た場合、ICD はどうされるのでしょうか。

**池主** EPS を行う患者さんというのは、やはりただ低心機能というだけではなくて、non-sustained VT がある程度ある人です。15連発以上の non-sustained VT があって、EPS をやって、その時のプログラム刺激の強さにもよりますが、VF とか、VT が誘発された人には ICD を勧めます。

**三田村** そうしますと、クリニカルに15連発以上ある人に対して EPS をやるという……。

**池主** 原則的には基礎心疾患があって心機能が低下している症例で、15連発に決めているわけではないのですが、non-sustained VT がある人には EPS をやって評価しています。

**三田村** ちょっと特殊な質問ですが、non-sustained VT がホルターで見ついている人で、失神を起こしたような人の場合、そして EPS では誘発ができなかった場合にはどうされますか。

**池主** 心機能の低下の程度によりますが、40%以下で、他の失神を起こす原因が否定されれば、ICD という治療があるということを説明しますし、それで同意が得られれば植込む事になるかと思います。

**三田村** 松田先生もこの辺はかなり積極的にやられていると思いますが、この primary prevention の考え方、日本の症例に対して、どういう症例だったら primary に入れるということを先生はお考えでしょう。

**松田** まずメディット2は心筋梗塞後の突然死の1次予防ですが、日本の心筋梗塞後の患者さんはあれほど突然死しないと思います。実際に今、私どもの関連病院でも3,000人の前向きフォローをしていますけれども、1年間の突然死率は0.5%程度です。ということで、どう考えてもあの5%~10%というような突然死の発生は、日本の心筋梗塞後の患者さんではないと思うのですね。そうすると幾ら低心機能だからと言って、ハイリスクグループの同定をせずに ICD を植え込むということは、日本ではちょっとあり得ないのではないかと考えます。

それから非虚血性心疾患の場合には、CAT Study 以外にもう1つ、向こうでは AMICVIRT というものがある、あまり人数は多くないのですが、これはアミオダロンと ICD を非虚血性の DCM の患者さんに EP も何も行わずに割り振った試験ですが、予後は全くのイーブンでした。

このイーブンだった理由は、まず1つは、そういったハイリスクグループを同定していないということと、もう1つは、やはり非虚血の場合はアミオダロンが抗心不全効果等で少し成績をよくするだろう、それでイーブンになったのだろうというふうに思います。

そういうことを考えると、日本と欧米で非虚血、DCM に関してはそれほど実態に差がないと思いますので、あの結果を考えますと、非虚血の場合にも日本で EP 等の振り分けをせずに、ICD をすぐに、低心機能だというだけで植え込むことはちょっとないのではないかと考えます。

そこで何をするかというと、今私どもが使っているのはやはりレートポテンシャルと EPS です。池主先生は10回連発で、私のところはもう6連発以上あれば、あるいは3連発でも200/分近い VT レートの速いものがあれば、EF が30%以下で、かつ LP が陽性であれば EP を行います。そして mono-morphic sustained VT が誘発されれば ICD をお勧めします。ただ、VF の場合は非特異的と考えて、今はあまりお勧めしていません。

**三田村** 2連発で VF でも？

**松田** ダブルで誘発される VF はケースバイケースで、非常に難しいと思います。トリプル VF はまず non specific と考えますけれども、ダブルの VF は、その時に持っている背景を考えてご説明します。

**三田村** 先生のご講演のお話に戻しますが、bi-ventricular pacing に関しても、同じように old MI と DCM でその効果は違うのでしょうか。

**松田** それもまだわかっていません。通常欧米の試験ですと、8割方が虚血性心疾患なのですけれども、biventricular pacing の study に関しては、半分か6割が非虚血なのですね、それだけ向こうの先生も、非虚血性の症例に効くのではないかと考えているのだろうと思います。

実際に効く症例というのは、やはり diffuse hypokinetic で伝導障害があるような患者さんです。

1枝病変で、大きな asynergy があってという患者さんですと、どこかのペーシングを1カ所して、うまく re-synchronize するというわけにはいきませんので、やはりある程度 diffuse に動きが悪くなっている人であれば、ischemic cardiomyopathy でもいいのだらうと思います。まだ結論は出ていませんけれども、少し non ischemic の方が効果があるということは言われています。

**三田村** 先生は最初にベストの study で、wide QRS であるほど予後が悪いという成績をお示しになりましたが、これは wide QRS だと予後が悪くなるのか、それとも予後の悪いような症例はたまたま wide QRS なのか、その辺はどうでしょう。

**松田** それが問題で、両方だと思います。前者をとれば両心室ペーシングが非常にいいということになります。wide QRS が原因なのか、結果なのかというのは、両者があってその病態を作っていると思います。wide QRS が血行動態を悪くしている部分には両心室ペーシングは効きますけれども、心筋の障害が伝導障害を作っている部分は、他の方法を考えなければいけないということだと思います。

**三田村** その wide QRS も、当然脚ブロックだけでも 0.12 ぐらいだったら行くかもしれないのですけれども、0.13で切るとなると、脚ブロックだったらそれにプラス  $\alpha$  がないといけない。その集団、いろいろな場合があって、単純に脚にブロックがあった場合でも、例えば左脚ブロックのビュアなものがあつた場合でも、左室側にペーシングリードを置くことはプラスになるのでしょうか。

**松田** これも左脚ブロックの症例が一番いいのか、あるいは非特異的な左室の伝導障害のようなものでも同じように効くのかというのはまだわかっていません。私どもはそれほど経験がないので、比べてみてもあまり差がないのですけれども、少なくとも、右脚ブロックはほとんど効かないのです。ただ、右脚ブロックでも、非常に QRS の幅が広くて左室の伝導障害もあるような患者さんに対しては効果があります。

それから、典型的な左脚ブロックの場合は QRS 幅 0.12~0.13秒でも効くと思います。ただ、非特異的な心室内伝導障害の人場合は、ある程度広くないとあまり急性効果はないという印象があります。これはあまり経験数が多くないので、

はっきりは言えません。

**三田村** そして最後に、先生はこの biventricular pacing によって、不整脈あるいは不整脈死が減る可能性をお示しになりましたが、もしその可能性があるとすると、では、biventricular pacing だけで ICD は入れなくてもいいのかという、その辺の可能性はいかがでしょう。

**松田** それはノーです。というのは、患者さんとしては異物を入れるというところに1つの垣根があると思います。その垣根を越えるということになるのであれば、それは ICD の機能がすべてついていなくても、ワンショックでも VF になった時に止めるという、そのくらいのものが必ずついていた方が患者さんの命は救えると思います。すべての VT に対して作動しなくてもいいと思うのですね。本当に、いわゆる意識を失うような VF が発生した時にショックがかかるようなファンクションは必ずついているというのがいいと思います。

**三田村** 杉先生には心房細動のことでお話をいただきましたが、心不全の症例で、レートコントロールを1つ問題にとりあげたいと思います。多くの例では何となくジギタリスを出してコントロールできるように思うのですが、中にはジギタリスを出していても、heart rate が100とか、110とか、そのくらいの心不全があると思います。先ほど先生はジルチアゼムのことにもちょっと触れていましたが、Ca blocker はそういう症例に慢性的に投与して、心機能を悪化させる可能性はないのでしょうか。

**杉** Ca 拮抗剤の中で、レートを落とす、房室結節伝導を低下させるものの中に、一般的にはベラパミルとジルチアゼムがあるのですけれども、この2つを比較した study があって、ジルチアゼムの方が心機能の抑制が少ないという結果が出ています。ベラパミルの方は意外と心機能抑制があったということになりますので、今日は、ジルチアゼムの方を強調してお話しいたしました。

**三田村** もしジギタリスとジルチアゼムを併用して、なおかつ heart rate が落ちないといった場合、先生はどういうふうにされるのでしょうか。

**杉** この幾つかの study の中には、アミオダロンなどの薬の方が実は heart rate を落とすというのもあったのですけれども、今もし薬物無効で、

レートが早いために心機能はかなり悪くなっているということであれば、1つの選択としては、房室結節周囲の slow pathway のアブレーションを考えます。でも、それが確実かどうかはわかりませんが、ペースメーカーを使わないで心拍数だけを落とすというやり方でいきたいなとは思いますが、そこはやはりちょっと難しいのですね。すべての症例に slow pathway があるとは限りませんし、あの周囲をアブレーションしてもレートはそんなに落ちないということがあります。高額な費用を払って患者さんにそこまでやってもらっても、果して効果があるかどうかというのはなかなか難しいところだと思いますので、一応説明だけはして、同意が得られればやるつもりではいます。

最後に、先にお話ししたように、アミオダロンを投与してみるというのも実は1つの手ではないかなと、最近思い始めているのです。これが投与適応になるかどうかということは問題がありますが、今までの study と、それからこれまで使わせていただいた様子から見ると、どうもアミオダロンを使用している例にはそんなにレートが速い人たちはいないのですね。ですからそれは意外と、副作用にさえ気をつければいいのではないかなという感触は得ています。

**三田村** そうしますと、レートコントロールもリズムコントロールも、どちらもアミオダロンが一番いいという話になろうかと思えますけれども、先ほど先生も触れられたように、そんなにいいアミオダロンを、では、なぜ日本では使わないのか。保険のしぼりがあるからと言われてはそれっきりなのですが、それを改善しないといけないのではないかなという意見もあろうかと思えます。なぜアミオダロンは日本では欧米と違って使いにくいのでしょうか。

**杉** そこがわかりにくいところなのですが、確かにアミオダロンの心外性の副作用というのがかなり強調されています。高齢者で心室性の不整脈が出ていて心機能の悪い人に使った場合、やはり肺線維症を引き起こす確率がかなり高い。それから甲状腺機能異常が出るということが強調されていますので、恐らくその辺の問題なのだろうと思います。その甲状腺機能異常は、破壊性の甲状腺機能障害ということになりますので、甲状

腺の機能が低下したからチラジンを使うとか、そういうことではちょっとすまないかもしれません。

ただ、今までの報告では、破壊性の甲状腺機能障害も、アミオダロンをやめて放置して、ある程度そのままにしておけば予後はそんなに悪くないという報告もありますので、心配はあまりないのではないかと思っています。この点についてはむしろ松田先生の方がお詳しいかもしれません。

**三田村** 特にアミオダロンは、外国に比べて日本の方が果して副作用が多いのかというところが知りたいのですが、松田先生、いかがでしょうか。

**松田** 300人ほどのうちのデータと海外のデータを比べますと、肺障害は同じか、少し多いかもしれないと思います。それから甲状腺に関しても、同じか、少し多い。眼の視力障害はもう圧倒的に少ないです。それから皮膚障害も圧倒的に少ない。肝障害も少ないということで、用量が低用量のわりに肺障害と甲状腺障害は日本ではわりと多い。致死的でないものまで含めると、両方で15%ぐらいありますし、致死的なものは5%ぐらいありますので、少し多いということです。

**三田村** ありがとうございます。

今日のトピックス、低心機能例の不整脈管理は、かなりポイントが多岐にわたっていて混乱されたかもしれません。ただ、従来ただ不整脈を抑えればいいということでやみくもに薬を使った時代とはかなり様相が変わってきて、Ⅲ群薬、特にアミオダロンという薬についてはかなりデータがサポートしていますし、それに引き続いてICDというものも、それにも増してバックアップ、セーフティネットとしての役割が確立されてきています。もちろん、日本と欧米との違いがありますけれども、少しずつその辺の見方が変わってきています。また biventricular pacing も、新しいテクニックとして、その効果は非常に絶大で、もしかすると薬を減らせる可能性があるかもしれないというメリットも期待できそうです。

そして、心房細動はなかなか消えるものではありませんけれども、それをうまく副作用のないように管理していく。そういうテクニックを我々は少しずつ学んできているのではないかと思います。

今日はそういったお話を4人の先生に解説していただきました。ぜひ会場の先生方には、これを参考にして日常の診療に役立てていただければと思います。

以上でこのシンポジウムを終わらせていただきます。ありがとうございました。