

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

カレントセラピー (2006.09) 24巻10号:854～858.

【心房細動 治療の標準化を目指して】
心房細動の診断と薬物治療state-of-the-art
薬物による洞調律の維持

川村祐一郎

薬物による洞調律の維持

川村祐一郎*

abstract

心房細動の治療方針は、リズムコントロール（洞調律維持）とレートコントロール（心拍数調節）に大別される。近年発表されたAFFIRM研究によれば、心房細動患者の生命予後はリズムコントロール群とレートコントロール群で差がないが、自覚症状およびQOLを考えた場合リズムコントロールが必要である。リズムコントロール治療の考え方としてdown-stream therapyとup-stream therapyがある。前者の主役は抗不整脈薬療法であり、Sicilian Gambit分類表などを参考に個々の症例にとって適切な薬剤を選択していくことになるが、治療効果と同時に、抗不整脈薬のもたらす不利益を極力回避するような薬剤の選択を念頭に置くことが重要である。Up-stream therapyにおいては心房筋の電氣的リモデリングおよび構造的リモデリングの防止という点が主眼となるが、近年、この双方にレニン・アンジオテンシン系が大きく関与し、ACEI/ARBが抑制的に働くことが実験的に明らかにされてきており、大規模臨床試験においても心房細動の新規発症ならびに再発の防止効果が示唆されている。

I はじめに

心房細動の治療方針として、リズムコントロールすなわち洞調律を維持しようとする方針と、レートコントロールすなわち心房細動であることは許容しつつ、その心室拍数がある範囲に調節して動悸や心機能低下を軽減させる方針の2つに大別されることはいうまでもない。

この問題に一石を投じた研究として、2002年に発表されたAFFIRMははまだ記憶に新しい¹⁾。本研究によれば、心房細動患者の生命予後はリズムコントロール群とレートコントロール群で差がなく、むしろ後者のほうがよい傾向にあったという意外な結果であった。しかしながら、この結果には抗不整脈薬の副作用やワルファリンの使用法などの要因が関係しており、洞調律と心房細動というリズム自体の比

較とはいいがたい。むしろその後のAFFIRMサブ解析²⁾においては、洞調律維持は有意な生命予後良好因子であることが示されている。加えて、自覚症状に基づくQOLを考えた場合、洞調律維持の意義は必ずしも小さくないと思われる。本稿では、心房細動患者の薬物による洞調律維持の戦略について筆者の考えも含めて概説する。なお、抗不整脈治療と不可分である抗凝固・抗血小板療法、および心房細動の非薬物的治療法については別稿に譲った。

II 心房細動のdown-stream therapy

臨床の現場では、動悸を主訴とし心電図ですでに心房細動がドキュメントされているか、あるいは来院時心房細動発作を起こしている症例、すなわち「実際に起こってしまった心房細動」に対する対症的治療を求められる場合が最も多い。これに対する

* 旭川医科大学保健管理センター助教授

表1 Sicilian Gambitの提唱する薬剤分類枠組み (日本版)

DRUG	CHANNELS						RECEPTORS				PUMPS	CLINICAL EFFECTS			ECG EFFECTS		
	Na			Ca	K	If	α	β	M ₂	A ₁	Na-K ATP _{ase}	LV function	Sinus Rate	Extra cardiac	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow														
Lidocaine	○											→	→	⊗			↓
Mexiletine	○											→	→	⊗			↓
Tocainide	○											→	→	●			↓
Moricizine	I											↓	→	○		↑	
Procainamide		A			⊗							↓	→	●	↑	↑	↑
Disopyramide		A*			⊗				○			↓	→	⊗	↑↓	↑	↑
Quinidine		A			⊗		○		○			→	↑	⊗	↑↓	↑	↑
Propafenone		A						⊗				↓	↓	○	↑	↑	
Aprindine		I		○	○	○						→	→	⊗	↑	↑	→
Cibenzoline			A#	○	⊗				○			↓	→	○	↑	↑	→
Pirmenol			A*		⊗				○			↓	↑	○	↑	↑	↑→
Flecainide			A		○							↓	→	○	↑	↑	
Pilsicainide			A									↓→	→	○	↑	↑	
Encainide			A									↓	→	○	↑	↑	
Bepidil	○			●	⊗							?	↓	○			↑
Verapamil	○			●			⊗					↓	↓	○	↑		
Diltiazem				⊗								↓	↓	○	↑		
Bretylum					●		■	■				→	↓	○			↑
Sotalol					●			●				↓	↓	○	↑		↑
Amiodarone	○			○	●		⊗	⊗				→	↓	●	↑		↑
Alinidine					⊗	●						?	↓	●			
Nadolol								●				↓	↓	○	↑		
Propranolol	○							●				↓	↓	○	↑		
Atropine									●			→	↑	⊗	↓		
Adenosine										□		?	↓	○	↑		
Digoxin										□	●	↑	↓	●	↑		↓

Relative potency of block : ○ Low ⊗ Moderate ● High
 □ = Agonist ■ = Agonist / Antagonist A = Activated state blocker
 I = Inactivated state blocker

[参考文献3)より引用]

第一の治療戦略は「下流の治療」, すなわちdown-stream therapyであり, 洞調律維持の主役は抗不整脈薬である。

抗不整脈薬の分類としては, 古来のVaughan Williamsの分類に引き続き, 個々の薬剤のチャネル・受容体・ポンプへの作用と強弱を詳細に記載したSicilian Gambit (表1)³⁾ が一般化して久しい。Sicilian Gambitは単に抗不整脈薬の分類を示しただけではなく, 治療目的とする不整脈における受攻因子(弱点)を明らかにし, 標的を定めて, メカニズ

ム上, 最も使用すべき薬剤を決定するという治療理論を基盤とした考え方である。

今, 心房細動のメカニズムを考えると, そのfocusは周知の通り大半は肺静脈起源であることが明らかにされてきているが, 心房における興奮伝播様式は興奮間隙 (excitable gap) のきわめて小さなrandom reentryが大部分である。Random reentryが成立しやすい条件としては①心房の拡大 (興奮がreentry可能なほど十分大きい), ②興奮波長が短い (狭い所でもreentry可能である), ③不応期のばら

つきがある (“random” な reentry を生む) などが挙げられる。このうち①, ③は心房の構築 (弁膜症における障害心房筋など) に大きく依存する条件である。②の興奮波長に関しては図1の式が成立する。この式での右辺の2項が小さい, すなわち伝導速度が遅くないしは不応期が短い場合に reentry は成立しやすい。そこで, この右辺を大きくすることで理論上は心房細動の停止・洞調律維持は可能である。しかし, 伝導速度を大とするような治療は現実として考えにくく, 不応期を延長し, 狭い興奮間隙を埋め尽くして心房細動を阻止することが治療の主眼となる。Sicilian Gambitの考えに則れば, 心房細動の受攻因子は不応期で, 標的はK⁺チャンネル, 使用すべき薬剤はK⁺チャンネル遮断作用をもつ薬剤ということになる。

しかし, 実際にはこのような理論的根拠のみで投薬が行われるわけではない。現実には投与薬剤が考えられる場合, 以下の諸点を勘案することが重要である。

1 自律神経系の関与

心房細動の発生において, 修飾因子としての自律神経系の関与は無視しえない。一般には, 発作性心房細動発生の時間帯により, 夜間帯であればその発生に副交感神経系の関与が, 日中であれば交感神経系の関与が大きいとされるが, ホルター心電図を用いた心房細動発生直前の心拍変動解析に基づいた研究もある。Yamashitaら⁴⁾は, 双方の関与の仕方に

$$\text{興奮波長} = \text{伝導速度} \times \text{不応期}$$

図1 興奮波長の規定因子

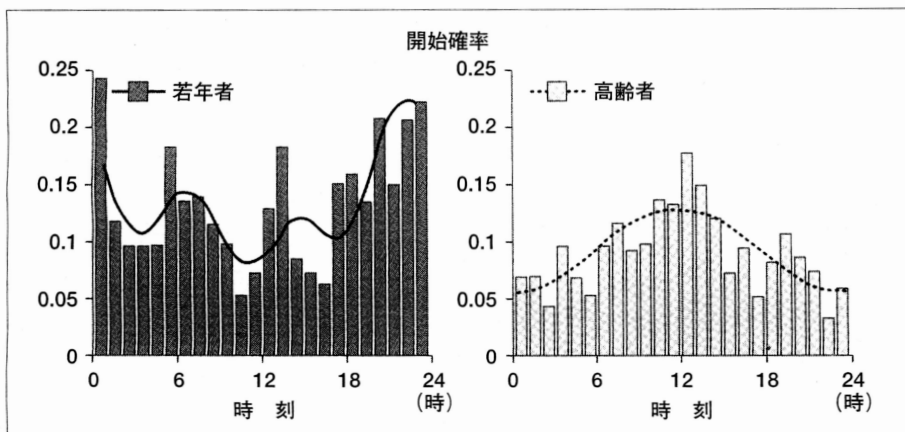


図2 年齢による心房細動好発時間帯の差異

は年齢差があり, 60歳以下の好発時間帯は食後と深夜, すなわち副交感神経系優位の時間帯であり, 60歳を超える高齢者のそれは日中すなわち交感神経系優位の時間帯であったと報告している (図2)。

自律神経系の関与を知ることは, 抗不整脈薬選択の大きなヒントとなる。すなわち副交感神経系の緊張が関与する心房細動に対しては抗コリン作用をもつ薬剤, あるいはアセチルコリン感受性K⁺チャンネル遮断作用をもつ薬剤が, 一方, 交感神経系の緊張に対してはβ遮断薬の有効性が期待できる。実際の薬剤の選択にはSicilian Gambitの分類表が参考となる。

2 いかにも不利益を少なくするか

しかしながら, 自律神経系活性はあくまでも修飾因子の一つであり, これが投薬決定の最重要ポイントというわけではない。例えば高齢者では, 交感神経—副交感神経の関与という以前に器質的な心房筋の加齢という問題があり, β遮断薬のみの投与で大多数例に対して洞調律維持が可能であるとは考えにくい。ただし心・血管系の保護という観点からはβ遮断薬を加えておくことは無意味ではなからう。逆に, 少ないケースであるが, 副交感神経系緊張の関与が大きいと思われる心房細動を有する高齢の男性患者の治療を考えた場合, 排尿障害という問題を勘案すると, 必ずしも抗コリン作用を主眼とした薬剤選択は行いがたい。このように, 薬剤による不利益 (副作用) が出ないように配慮することは, 最も洞調律維持の可能性の高い薬剤を選択することと同等か, あるいはそれ以上に重要な点と思われる。

抗不整脈薬の例として, 広く使用されているプロ

表2 抗不整脈薬のVaughan Williams分類と臨床薬理学的特徴

Vaughan Williams分類	一般名	商品名	代謝排泄経路	タンパク結合率(%)	透析性	常用量/日 (mg)	透析患者用量/日 (mg)
I a	キニジン	硫酸キニジン®	主に肝	80	—	100~1,200	常用量
	プロカインアミド	アミサリン®	腎	10~20	+	750~1,500	250~750
	ジソピラミド	リスモダン®	腎	5~80	±	300~450	100
	ピルメノール	ピメノール®	腎	80~83	—~±	100~200	50隔日投与~50
	シベンゾリン	シベノール®	腎	50	—	150~450	禁忌
I b	リドカイン	キシロカイン®	肝	60~70	—	2~3mg/分	常用量
	メキシレチン	メキシチール®	主に肝	50	+	150~450	150~300
	アプリンジン	アスベノール®	主に肝	90	—	40~60	常用量
I c	フレカイニド	タンボコール®	腎	60	—	100~200	<100
	ビルジカイニド	サンリズム®	主に腎	35	±	150~225	25
	プロパフェノン	プロノン®	主に肝	90	—	450mg (高齢者は100mgから)	常用量
II	プロプラノロール	インデラル®	肝	90	—	30~120	常用量
	メトプロロール	セロケン®	肝	11	+	60~240	常用量
	ビスプロロール	ロプレソール®	肝+腎	30	+	5	2.5
	アテノロール	メイントート®	腎	<5	+	25~100	12.5~25
III	アミオダロン	アンカロン®	肝	96	—	200	100
	dl-ソタロール	ソタコール®	主に腎	9	+	80~320	禁忌
IV	ジルチアゼム	ヘルベッサ®	肝	90	—	40~240	常用量
	ベラパミル	ワソラン®	肝	90	—	120~240	常用量
	ベプリジル	ベプリコール®	主に肝	99	—	200	常用量
ジギタリス	ジゴキシン	ジゴシン®	腎	25	—~±	0.125~0.375	0.0625~0.125
	ジギトキシン	ジギトキシン®	主に肝	90	—	0.05~0.1	<0.05
	ラナトシドC	セジラニド®	腎	25	—	0.5~1.0	0.25~0.5

(参考文献5)より引用改変)

パフェノンを取り上げてみる。この薬剤の特徴を Sicilian Gambitの分類表により列記すると、①第一にNa⁺チャネル遮断薬、しかも活性化チャネル遮断薬で、チャネルとの結合・解離速度は中間である、②K⁺チャネル遮断作用はない、③β遮断作用あり、④M₂遮断作用なし(抗コリン作用がない)、ということになる。実際の治療に当てはめると、①より、心房性・心室性双方の不整脈に使用可(したがってもちろん心房細動にも使用可)だが、ある程度の陰性変力作用が懸念される、②より、不応期への効果は期待しがたいが、QT延長も起こりにくい、③より、交感神経緊張型には有効、④より、副交感神経緊張型には無効である反面、抗コリン作用による副作用はない、となる。③、④は高齢男性に使用しやすい特徴だが、器質的心疾患が背景に存在する場合、①は心不全を惹起する可能性を念頭に置くと使用しにくい条件である。

以上のごとく、心房細動のdown-stream therapyには一定の理論的背景はあるものの、case by case

であり、個々の症例の特徴と薬剤のそれとを考え合わせ、副作用の出現を避けることを十分配慮した薬剤の選択が重要である。なお、薬剤のメカニズムに加え、その薬剤の代謝排泄経路(腎・肝)を知っておくことも副作用予防の観点からきわめて重要である(表2)⁵⁾。

心房細動のup-stream therapy

出現してしまった不整脈の治療、すなわちdown-stream therapyに対し、不整脈発生源の病態自体を抑える治療を「上流の治療(up-stream therapy)」とよぶ。

心房細動のup-stream therapyを考える場合、心房筋リモデリングという現象を理解する必要がある。心房細動が持続すればするほど停止しにくいということは、実験的にも臨床的にも明らかである。その原因となる心房筋の変化のうち、心房細動持続による電気生理学的変化を電气的リモデリング、組

織学的変化を構造的リモデリングとよぶ。端的にいえば電気的リモデリングとは心房細動発生の比較的初期から起こる心房有効不応期の短縮（図1右辺の縮小）であり、構造的リモデリングとは長期的にみた心房筋の線維化である。

Kumagaiら⁶⁾の実験的研究により、心房筋の電気的および構造的リモデリングの双方にレニン・アンジオテンシン系が大きく関与し、ARBがこれを抑制することが明らかとなった。臨床的にも、ACEIのエナラプリルや、いくつかのARBが慢性心不全患者の新規心房細動発生を抑制したという結果が出ている。さらに、ARBのイルベサルタンが電気的除細動後の洞調律維持に有効であったとの報告もあり⁷⁾、ARBが新規発生のみならず心房細動の再発防止にも有効である可能性が示されている。

心房細動患者の洞調律維持療法を、down-stream therapy, up-stream therapyの共役と考えるとき、抗不整脈薬に加えてACEI/ARBを併用することの効果に大きな期待が寄せられる。

IV おわりに

心房細動患者の洞調律維持療法の主役が抗不整脈薬であることは確かであるが、抗不整脈薬は「両刃の剣」の典型であり、投与したことにより不利益が

生じうることを常に念頭に置き、これを避ける方向で選択を考えていく必要がある。この考えを敷衍していくと「レートコントロールに止まるもやむなし」ということになり、本稿の主題からややはずれる感が否めないが、筆者がレートコントロールもきわめて有益な心房細動治療の手段であると考えている者であることを付記しておく。

参考文献

- 1) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 437 : 1825~1833, 2002
- 2) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al : Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109 : 1509~1513, 2004
- 3) 小川聡, 杉本恒明, 平岡昌和ほか : 日本心電学会 抗不整脈薬ガイドライン委員会報告 : Sicilian Gambitに基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成に向けて. *心電図* 17 : 191~197, 1997
- 4) Yamashita T, Murakawa Y, Hayami N, et al : Relation between aging and circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82 : 1364~1367, 1998
- 5) 川村祐一郎, 赤坂和美, 佐藤伸之ほか : 血液透析中の不整脈・心停止. *Clin Eng* 13 : 916~920, 2002
- 6) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al : Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 41 : 2197~2204, 2003
- 7) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al : Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation : a prospective and randomized study. *Circulation* 106 : 331~336, 2002