

● 特別講演

上室性不整脈の診断と薬物療法

獨協医科大学越谷病院循環器内科 高柳 寛

はじめに

上室性不整脈は、心室性期外収縮とともに日常の臨床において遭遇する頻度の高い疾患である。以下には上室性不整脈を、上室性期外収縮と心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍に分類し、その診断と薬物療法について解説した。副伝導路の関与が大きい発作性上室性頻拍については、カテーテルアブレーションの項でも記載がある。

1 上室性期外収縮の診断と問題点

上室性期外収縮の基礎疾患は多岐にわたり、加齢とともにその頻度は増加する。成因の代表として、リエントリーと異所性自動能があげられ、加えて最近では reflection という概念も提唱されている。

上室性期外収縮が連発すると危険な心室頻拍に移行するのと同様に、上室性期外収縮が連発すると心房細動に移行しうる。図1は上室性期外収縮が頻発した67歳男性例で、ホルター心電

図上一過性心房細動発作をタコグラムで表した。この例は、後に塞栓による小脳梗塞、さらに半年後には左脳梗塞を起こした。

2 上室性期外収縮に対する抗不整脈薬治療

上室性期外収縮による症状には個人差が非常に大きい。症状のある例に対しては、一般にclass I 抗不整脈薬が適応となる。ホルター心電図上10000個以上の期外収縮例では症状のある例のほうが少ない¹⁾。

治療に際しては抗不整脈薬の用量が問題である。class I-C 薬である pilsicainide を例にとると、75 mg, 150 mg, 225 mg 経口投与による上室性期外収縮の平均抑制効果は、用量の増加にほぼ比例して、1時間あたりの上室性期外収縮数は減少した(図2)²⁾。

a) 抗不整脈薬の血中濃度の推移と期外収縮への抑制効果 (pilsicainide, propafenone)

図3には、当院における pilsicainide 150 mg 経口投与による心室性期外収縮への抑制効果と

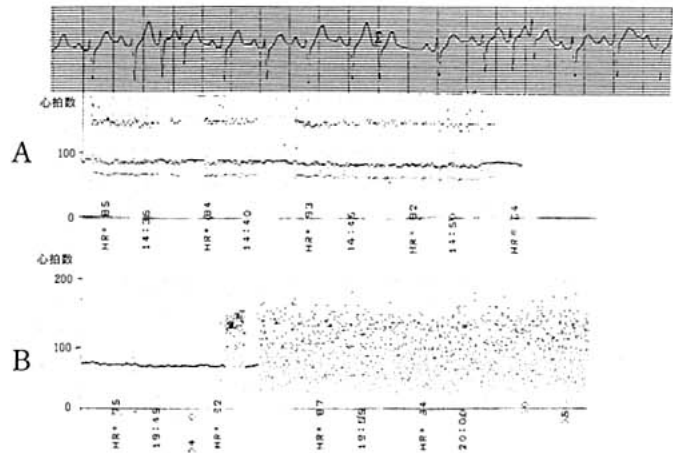


図1 A：上室性期外収縮の連発(時刻14:30-14:55), B：心房細動への移行(19:50-20:07)

Pilsicainide

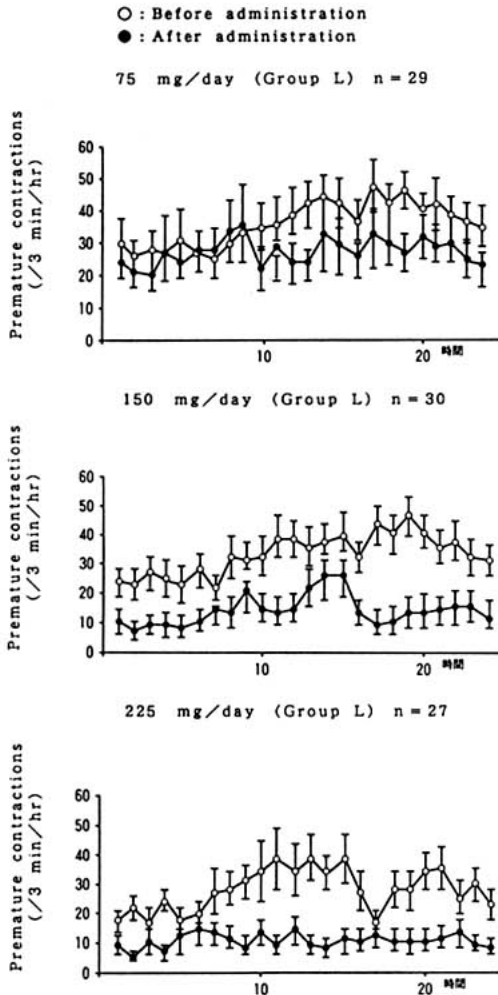


図2 上室性期外収縮に対する抗不整脈薬治療 (pilsicainide) 文献²⁾より引用

同剤の血中濃度の推移を提示した³⁾。上室性期外収縮例での検討ではないが、入院例での長時間連続心電図モニター法と薬剤の血中濃度を連続的に測定した結果である。

症例A, Bでは心室性期外収縮総数は著明に抑制されたが、Cでは血中濃度が高いが、心室性期外収縮は50%以上は抑制されなかった。抑制率と血中濃度は必ずしも相関せず、薬剤に対する反応には大きな個人差があった。

同じclass I-Cであるが肝臓で代謝される propafenone 450 mg 経口投与時の血中濃度の推移と心室性期外収縮への抑制効果をみると、投与初日の最高血中濃度 C_{max} は肝臓での first pass 効果のため低い値をとったが、その後次第に増加した。心室性期外収縮への抑制効果は pilsicainide と大差がない。

3 心房細動の診断と問題点

a) 慢性心房細動の成因

心房細動は従来 random reentry により、心房粗動は ordered reentry によるとされてきた。最近 Brugada らは、心房表面のマッピングによって明らかな random reentry を呈していた心房細動例が cibenzoline の静注で、心房粗動に近い ordered reentry に移行した例を報告し、両者が相互に移行しうる可能性を具体的に提示した⁴⁾。

b) 一過性および慢性心房細動例の基礎疾患別にみた2年間の合併症の相対頻度

1980年 Framingham study に報告された結果では冠動脈疾患、高血圧、リウマチ性心疾患、うっ血性心不全を男女別に比較すると、一過性心房細動であっても慢性心房細動と合併症を起こす相対頻度に差がない⁵⁾。

c) 慢性心房細動の診断

慢性心房細動に固定した時期を知ることは薬剤あるいは直流通電による除細動の適応を決めるうえで重要である。さらに基礎心疾患の有無を知るためには、心エコー法で弁膜症や左房径を調べる。甲状腺機能も調べる必要がある。

d) 心房細動の治療

房室伝達の抑制：R-R 間隔は digitalis の投与により延長する。R-R 間隔ヒストグラムでは、digitalis 投与前の R-R 間隔は 400-500 msec のところにピークを持つことが多いが、投与後は、800-1000 msec のところにピークが移動する。

頻脈が続き動悸が激しいときは、心不全を起こしやすく digitalis の静注の適応となる。また心房細動例の頻脈発作中には抗利尿ホルモンの血中濃度が上昇する。発作中に患者は頻尿を訴

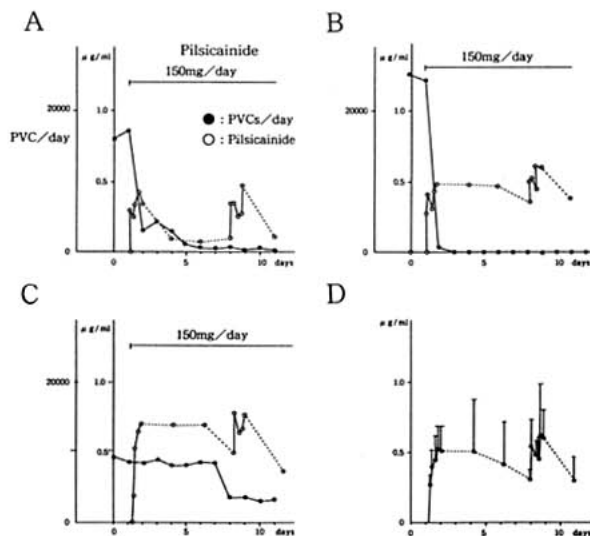


図3 抗不整脈薬の血中濃度の推移 (pilsicainide)

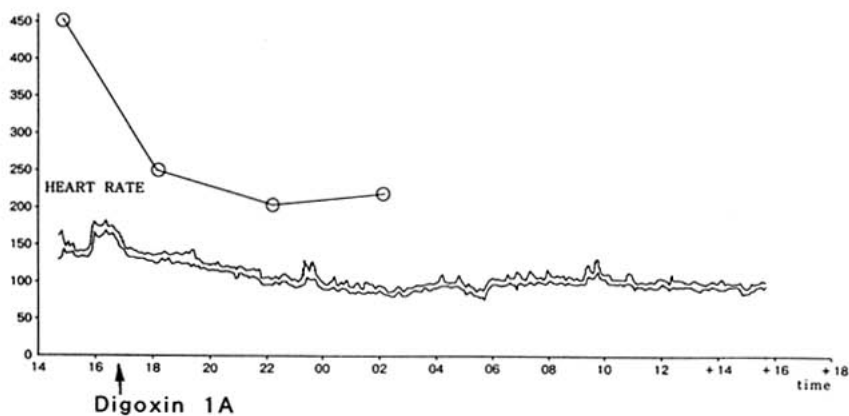


図4 頻脈と心不全を伴う心房細動に対する digoxin 1A (矢印) の効果と心房性ナトリウム利尿ペプチド

えることが多い。図4には頻脈と心不全を伴う55歳男性心房細動例に対する digoxin の効果を示した。digoxin の静注により心拍数が次第に減少するとともに抗利尿ホルモンの血中濃度も次第に減少したが、それでも正常範囲 (20-40 pg/ml) をはるかに越えている。

- e) 心房粗動に対する class I-C と I-V 抗不整脈薬治療の実例 (verapamil と pilsicainide)

心房粗動例の実際の治療を図5に示す。66歳女性例で2:1伝導の心房粗動発作に対して verapamil 10 mg を静注して伝導比が4:1に改善し心拍数が次第に減少する経過をタコグラムで表現した。

図6では、同じ例に pilsicainide 20 mg を静注した。2:1伝導のままであるが粗動周期長が次第に遅くなる経過をタコグラムで表現した。

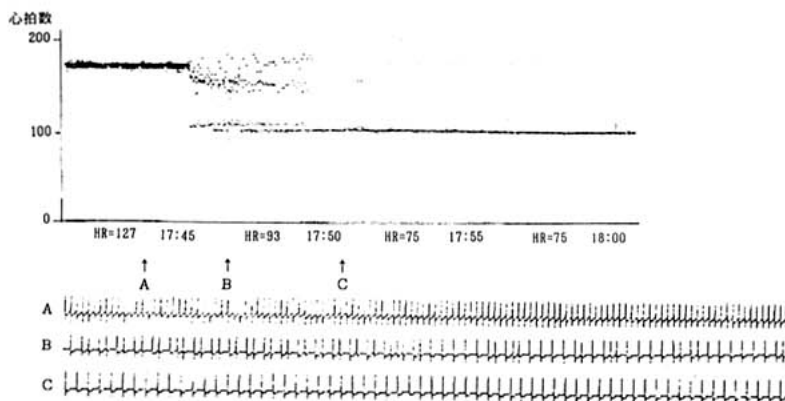


図5 心房粗動に対する verapamil 10 mg の効果 (矢印, 静注開始時点)

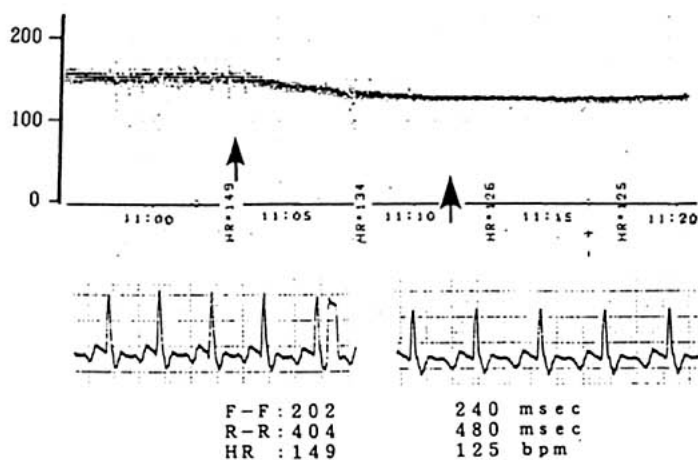


図6 心房粗動に対する pilsicainide 20 mg, i. v. の効果 (矢印左 i. v. 開始, 右 終了)

f) 慢性心房細動に対する抗凝固療法

最近欧米では、慢性心房細動に対し血栓塞栓症予防を目的として大規模な多施設研究が行われている。1993年までに報告された欧米の多施設研究において最も多く使用されている薬剤は、ワーファリンとアスピリンである⁶⁾。

ワーファリンはほとんどの研究で効果ありと判定されているが合併症とくに出血に注意を要する。アスピリンは、用量が問題になる。

4 発作性上室性頻拍の発生機序と治療

顕性および不顕性副伝導路を介する発作性上

室性頻拍は、発作性上室性頻拍全体例の70%以上を占め臨床的にきわめて重要である。このような発作性上室性頻拍の発生機序は、心臓電気生理学的検査法の進歩により解明が進んだ。発作性上室性頻拍の誘発および停止は正確な心房早期刺激法によって再現性をもって可能である。高周波通電によるカテーテルアブレーションは、最近の有力な治療上でのトピックスである。

5 抗不整脈薬の催不整脈作用

[Disopyramide 投与例における torsades de

pointes]

最近抗不整脈薬の催不整脈作用が知られてきた。われわれも、上室性期外収縮の連発を伴うペースメーカーを植込んだ3例の高齢女性洞機能不全例で、disopyramideを投与中QT間隔の延長を伴うtorsades de pointesの発作を認めた⁷⁾。嘔吐や下痢による低カリウム血症が全例にあり、2例は失神を起したが、disopyramideの投与中止で症状は消失した。

ま と め

上室性不整脈の薬物療法の最終目標は、個々の症例に応じた最良の治療を目指すことである(individualized therapy)。このためわれわれは現在、入院例において長時間連続モニター法と薬剤の血中濃度連続的測定を併用して pharmacokinetics, pharmacodynamicsの研究を進めている。

一過性および慢性心房細動においては、塞栓症を予防することが重要である。

抗不整脈薬による proarrhythmiaの予防には、詳細な心電図モニターと低カリウム血症への十分な注意が必要である。

文 献

- 1) 高柳寛：不整脈の自覚と自律神経. 心電図 **13** : 164, 1993
- 2) 新谷博一, 加藤和三ほか：SUN1165の上室性不整脈に対する臨床評価；多施設協同による用量検討のための二重盲検比較試験. 臨床薬理 **23** : 557, 1992
- 3) Fujito T, Takayanagi K *et al* : Days required for 75% suppression of ventricular premature contractions obtained by continuous in-hospital monitorings. *Jpn Heart J* **35** : 120, 1994
- 4) Brugada J, Gursoy S *et al* : Cibenzoline transforms random reentry into ordered re-entry in the atria. *Euro Heart J* **14** : 267, 1993
- 5) Kannel WB, Wolf PA : Epidemiology of atrial fibrillation. Atrial fibrillation : Mechanisms and management. Falk RH and Podrid PJ ed, p 81, Raven Press, New York, 1992
- 6) 矢坂正弘, 山口武典：非弁膜症性心房細動と脳梗塞. 循環器科 **34** : 149, 1993
- 7) Kimura Y, Takayanagi K *et al* : Torsades de pointes in paced patients with sick sinus syndrome after disopyramide administration. *Jpn Heart J* **35** : 153, 1994