

● シンポジウム「心房細動に対する各種治療の有用性と限界」

慢性孤立性心房細動に対するベプリジルとフレカイニド併用療法の除細動効果および洞調律維持効果

さいたま赤十字病院循環器科 新田 順一

はじめに

心房細動に対する薬物治療において、わが国では除細動や洞調律維持を目的にClass Ia群やClass Ic群の抗不整脈薬が中心に使用されてきた。しかし、その効果は十分といえず、欧米ではアミオダロンも積極的に使用されている。

ベプリジルは主にカルシウムとカリウムチャンネルをブロックするマルチチャンネルブロッカーであるが、単剤での抗不整脈作用は強力ではない。一方、フレカイニドは強力なナトリウムチャンネルブロッカーであるが、心房細動に対しては大量に使用しても心房粗動に移行したり、除細動できず直流通電を要することも多い。そこで、この作用の異なる2剤を併用し慢性心房細動に対する除細動効果と洞調律維持効果について検討した。

1 対象・方法

対象は1998年12月から2002年8月まで除細動目的に紹介された1ヵ月以上持続する孤立性慢性心房細動症例で、治療法の選択肢を説明し、抗不整脈薬内服による除細動を試みることに同意した連続59例（男性49例、平均年齢 61 ± 10 歳）である。

全例にまずワーファリンを投与しINRを1.6～2.5にコントロールした後、原則としてベプリジル200mg/日とフレカイニド100mg/日を投与し、2～4週ごとに外来にて12誘導心電図を録り経過観察を行った。除細動できた場合は、可能な限り抗不整脈薬は減量して経過観察を行った。

2 結果

患者背景を表1に示した。全例器質的心疾患を合併しない孤立性心房細動の症例で、心房細動罹病期間の平均値は 13 ± 13 ヵ月であった。ベプリジルとフレカイニド併用により除細動が可能であった症例の実例を図1に示した。本例は2年前より検診で心房細動を指摘されていた慢性心房細動であったが、投与2週間後には洞調律に復した。

除細動効果のまとめを図2に示す。59例中46例(78%)で除細動が可能であった。除細動成功例46例中1例を除き、ベプリジルとフレカイニドの併用療法開始4週以内で除細動に成功した。除細動できなかった13例中1例は心房粗動となりカテーテルアブレーションにより洞調律へ、もう1例は電気的除細動により洞調律へ復した。図3にベプリジルとフレカイニド併用投与前後のQTc時間と心拍数を示した。投与後にQTc時間は有意に延長し、心拍数は有意に低下した。表2に除細動成功例と不成功例での各指標の比較を示した。心房細動の罹病期間を比較すると

表1 患者背景

年齢	61±10歳
男性/女性	49例/10例
器質的心疾患なし	59例
高血圧	18例
左房径	40±11mm
% FS	37±7
心房細動罹病期間	平均値 13±13ヵ月
	中央値 12(2～48)ヵ月
直流通電による除細動歴	3例

I . 初診時(投薬なし)



II . Bepridil 200mg + flecainide 100mg/日 (14日間)

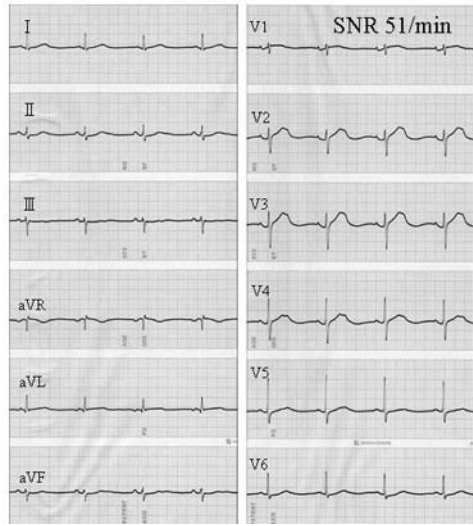
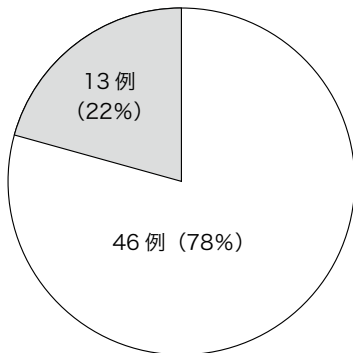


図1 症例(71歳, 男性)
 検診で2年前より心房細動を指摘される。



□ 除細動成功
 ■ 除細動不成功

平均投与量

ベプリジル 195mg/日
 フレカイニド 108mg/日

成功例 46 例中 1 例を除き, 4 週間以内に除細動成功, 3 例は Class Ic 投与下での電氣的除細動歴あり。
 不成功例 13 例中 1 例は心房粗動となりアブレーション施行し, もう 1 例は DC により洞調律へ。

図2 ベプリジル・フレカイニド併用の除細動効果

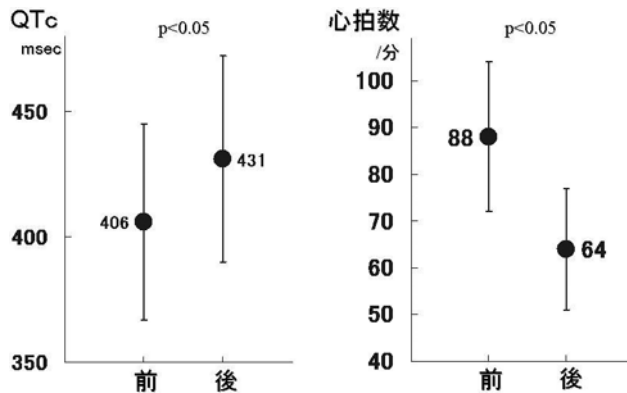


図3 ベプリジル・フレカイニド併用投与前後のQTcと心拍数

表2 除細動成功例と不成功例の各指標の比較

	除細動成功例 (n = 46)	除細動不成功例 (n = 13)
年齢(歳)	60 ± 10	64 ± 10
男/女	38 / 8	11 / 2
心房細動罹病期間(月)	12 ± 13	20 ± 9
左房径(mm)	40 ± 10	40 ± 16
% FS	38 ± 7	37 ± 6
投与前QTc(msec)	403 ± 41	417 ± 27
投与後QTc(msec)	430 ± 44	433 ± 36
投与前心拍数(/分)	88 ± 17	87 ± 10
投与後心拍数(/分)	61 ± 11	75 ± 14 *

* $p < 0.001$

I. Bepridil 200mg + flecainide 100mg/日 (28日間)



II. Bepridil 100mg + flecainide 50mg/日 (28日間)



図4 症例(64歳, 男性)

除細動成功群で平均12ヵ月に対して, 不成功群で平均20ヵ月と長かったが統計学的な有意差はなかった。年齢, 性, 左房径および% FSに差はなく, 投与前後でのQTc時間や投与前の心拍数も両群で差はなかった。投与後の心拍数は除細動成功群で有意に低下していた。除細動後3例では無症候性の心拍数40/分以下の洞性徐脈を認めたが, いずれも薬剤の減量により改善した。その1例を図4に示した。

除細動後の洞調律維持効果のまとめを図5に示した。除細動後の平均観察期間は 21 ± 11 ヵ月で, 洞調律維持は46例中35例(76%)で可能であった。35例中7例は初期投与量で洞調律を維持したが, 残りの28例はベプリジルあるいはフレカイニドの減量が可能で, 減量あるいは中止しても洞調律を維持した。

3 考 察

ベプリジルは主にカルシウムとカリウムチャンネルをブロックするマルチチャンネルブロッカーで, はじめは狭心症に対する治療薬として導入された。その後, 欧米でも心房細動に対する有用性が検討されたがベプリジルの使用量が200~600mg/日と大量であり, QT延長と心室性不整脈の合併を認め, 心房細動の治療には適さないと報告された¹⁾。今回の研究では原則としてベプリジル200mg/日を使用し, フレカイニドを100mg/日投与したがこの用量では有意にQT延長を認め, 除細動後3例で40/分以下の洞性徐脈を認めたが, 心室性不整脈を合併した症例はなかった。催不整脈作用を認めなかった理由としてはベプリジルを最大200mg/日としたこと, 対象の平均年齢が61歳と比較的若く,

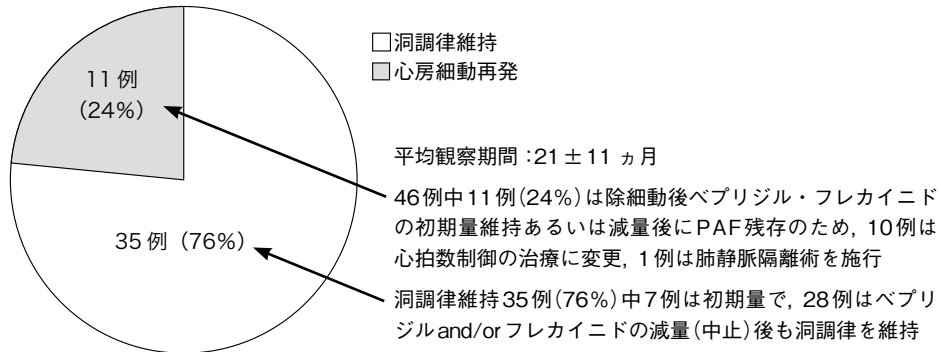


図5 除細動後のベプリジル・フレカイニド併用の洞調律維持効果

女性が少なく、また器質的心疾患のない孤立性心房細動であることが挙げられる。このような対象の限りでは1ヵ月以上持続すると定義した慢性心房細動をベプリジルとフレカイニドの併用により78%の症例で除細動可能であった。

薬理的除細動ができるということは、薬剤を減量して心房細動が再発してもまた増量により薬理的除細動が可能であることから直流通電を繰り返す必要がないため、除細動後はベプリジルあるいはフレカイニドをできるだけ減量した。除細動に要する薬剤量に比し洞調律維持に要する薬剤量は少ないと考えられ、大量の抗不整脈薬投与による心事故をできるだけ避けるためである。その結果、除細動できた46例中28例(61%)は減量が可能であった。最近では減量すると心房細動が再発する症例では、症状が強く、若ければカテーテルアブレーションを勧めている。逆に減量して心房細動が再発しても症状がない症例では、レートコントロールに切り換える場合もある。このように持続性心房細動をまず除細動してみて、発作性心房細動がどの程度残存するかを見極めてからアブレーションの適応を考えることが、電気的除細動を繰り返すことなしにできることが、この併用療法の最大の利点と考えられる。

最近、本研究とはほぼ同様にベプリジルの高い除細動効果が報告され^{2,3)}、専門医以外でも高齢者や低心機能症例に使用しているのを散見する。たしかに洞調律に戻り魅力的な薬剤ではあ

るが、最も大切であるのはその症例にとって最善の心房細動に対する治療戦略を立てることである。あまり症状の強くない高齢者の持続性心房細動に対して、除細動できるからといって大量の抗不整脈薬を投与すべきではない。他院で除細動後に高度の洞性徐脈となりペースメーカー植え込みが行われたり、その後結局心房細動が再発しレートコントロールになったりする症例を少なからず経験している。AFFIRM試験でも示されたように脳梗塞のリスクがある症例では、レートコントロールでもリズムコントロールでも抗凝固療法の継続が肝要であり、心不全などがなければ特に高齢者の場合はリズムコントロールにこだわらないほうが、心事故が少ないと考えられる。

筆者は最近60歳以下でカテーテルアブレーション目的で紹介されてくる持続性心房細動の症例で不整脈の症状があるのかないのかはつきりしない場合は、まずベプリジルを用いて除細動し、洞調律の状態に症状が変わりがあるかをよく確認して、除細動を希望される場合はカテーテルアブレーションを行っている。症状に変わりがなく本人の同意が得られれば、レートコントロールを行っている。

結 語

ベプリジルとフレカイニドの併用療法は、1ヵ月以上持続する慢性孤立性心房細動に対して高い除細動効果を認めた。除細動後は約6割

の症例で薬剤を減量しても洞調律維持が可能であった。本併用療法は高い除細動効果を有するが洞性徐脈やQT延長をもたらし、長期投与を継続することは慎重に行うべきであり、洞調律の維持に大量投与を要する症例では、若年者ではカテーテルアブレーションを、高齢者ではレートコントロールへの変更を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Perelman MS, McKenna WJ, Rowland E, et al. A comparison of bepridil with amiodarone in the treatment of established atrial fibrillation. *Br Heart J* 1987;58:339-44.
- 2) Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, et al. Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003;92:472-5.
- 3) Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, et al. Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J* 2005;69:44-8.