

● 一般演題

心房細動時の房室伝導に及ぼす
Cilostazol の影響について

春日部市立病院内科 田中秀之・八木 洋・山岡健治
有賀 仁・花川和也・中井俊子
大塚三種・大久保公恵・宮本俊八
田平佳子・小船達也

日本大学医学部第二内科 高世秀仁・里村厚志・大西禎彦
上松瀬勝男

はじめに

心房細胞時の房室伝導抑制に対する cilostazol の効果について検討する。

1 対 象

24時間ホルター心電図にて2秒以上の房室伝導抑制が認められ、1ヵ月以上心房細動が持続する慢性心房細動6例（男性3例，女性3例，平均67.8±15.4歳）である。

2 方 法

1) 24時間ホルター心電図

24時間ホルター心電図(Avionics社製)記録を，cilostazol (Cil) 200 mg/日経口投与前，投与1ヵ月後，6ヵ月後および12ヵ月後に施行した。Cil投与期間は平均281.1±145.5日であった。

2) 測定項目

総心拍数 total heart rate (THR)，最小心拍数 minimum heart rate (min HR)，最大心拍数 maximum heart rate (max HR)，2秒以上の房室ブロック atrioventricular block (AVB) 数について比較検討した。

3) 併用薬

ジギタリス，Ca拮抗薬，ACE阻害薬などは継

続投与した。

3 統計解析

成績は mean±SD で表した。測定項目については対応のある *t* 検定を用い，*p* < 0.05 を有意とした。

4 結 果

1) THR

平均 THR は投与前 94962.0 拍/日，1ヵ月後 108518.6 拍/日，6ヵ月後 113219.5 拍/日，12ヵ月後 118619.0 拍/日と増加し，投与前に比し6ヵ月後で有意に増加した (*p* < 0.03)。1ヵ月後では6例中4例で増加し，減少を認めた1例も6ヵ月後には増加した。12ヵ月間観察した症例数は3例と少数であったが，THRの減少は認められなかった(図1)。

2) RR 間隔

平均 RR 間隔は投与前 0.93 秒，1ヵ月後 0.86 秒，6ヵ月後 0.76 秒，12ヵ月後 0.76 秒と短縮した。投与前に比し，6ヵ月後および12ヵ月後で有意に短縮した。

3) min HR

平均 min HR は投与前 42.6 拍/分，1ヵ月後 53.3 拍/分，6ヵ月後 52.2 拍/分，12ヵ月後 57.0

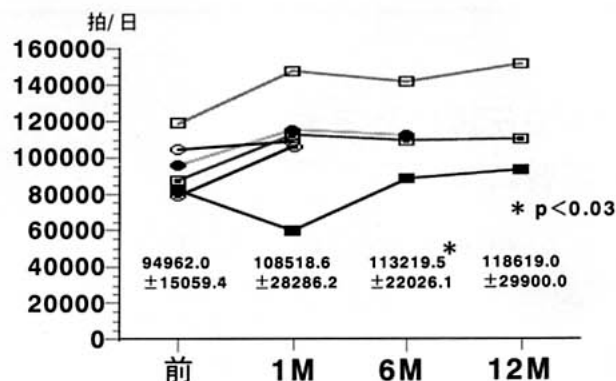


図1 総心拍数の推移
縦軸：総心拍数，横軸：投与期間，M：month(月)，*：投与前に比し有意差あり

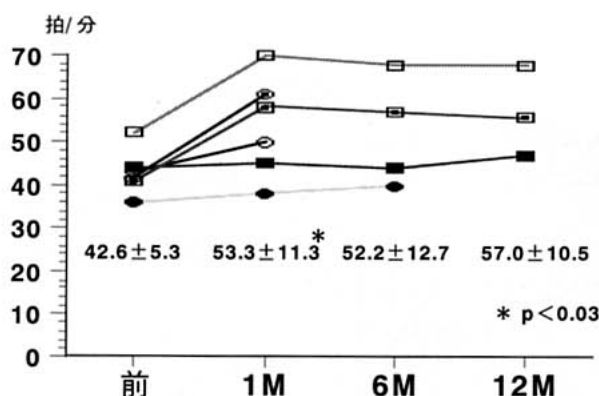


図2 最小心拍数の推移
縦軸：総心拍数，横軸：投与期間，M：month(月)，*：投与前に比し有意差あり

拍/分で、投与前に比し1ヵ月後には有意に増加した ($p < 0.03$) (図2)。

4) max HR

平均 max HR は投与前 122.8 拍/分、1ヵ月後 133.6 拍/分、6ヵ月後 133.7 拍/分、12ヵ月後 124.0 拍/分で、投与前に比し6ヵ月後に有意に増加した ($p < 0.01$) (図3)。

5) AVB 数

2秒以上の平均 AVB 数は投与前 602 回/日、1ヵ月後 52.5 回/日、6ヵ月後 60.5 回/日、12ヵ月後 32.3 回/日で、1ヵ月後に有意に減少した ($p < 0.03$)。6ヵ月後には有意差はないが増加

し、12ヵ月後には再び減少した (図4)。

6) 副作用

Cil 投与後一過性の頭痛、動悸が出現したが、その他の副作用は認められなかった。

5 考 察

失神および QOL の低下を伴う房室ブロックを合併した慢性心房細動例は、恒久型ペースメーカーの適応であるとされている。本研究においては、2秒以上の房室ブロックを有し、QOL が低下した慢性心房細動例に対し、Cil を投与し以下の結果を得た。① THR の増加、② RR

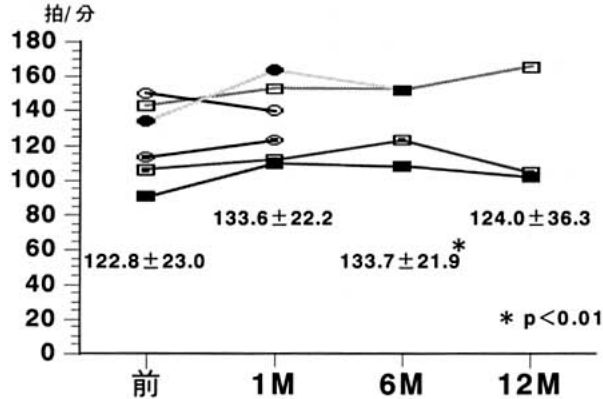


図3 最大心拍数の推移

縦軸：総心拍数，横軸：投与期間，M：month(月)，*：投与前に比し有意差あり

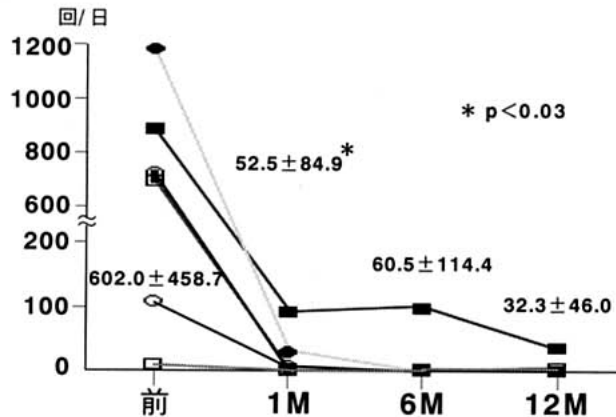


図4 2秒以上の房室ブロック数の推移

縦軸：2秒以上の房室ブロック数，横軸：投与期間，M：month(月)，*：投与前に比し有意差あり

間隔の短縮，③2秒以上のAVB数の減少により，QOLの改善が認められた。Atarashiら¹⁾も，Cilは徐脈性心房細動においてRR間隔を有意に短縮させたと報告している。

phosphodiesterase type 3 (PDE 3)にはPDE 3AとPDE 3Bの2種類のサブタイプが存在することが知られており，心血管系(心臓，血小板，血管平滑筋細胞)にはPDE 3Aが分布すると報告されている²⁾。PDE 3阻害薬であるCilは開発当初より洞性頻脈をもたらすことが知ら

れていた。さらに，PDE 3阻害薬はジゴキシン以外の陽性変力作用を有する薬剤と同様に，房室結節内伝導を促進することも報告されている³⁾。しかしながら，PDE 3阻害薬であるmilrinoneの房室結節内伝導促進作用³⁾，心拍増加作用⁴⁾は軽度であると報告されている。

Cilによる心拍増加作用，房室結節内伝導促進作用の電気生理学的機序に関しては詳細は不明である。われわれは洞不全症候群例におけるCilの電気生理学的作用を検討し，薬理的自

律神経遮断後には洞房伝導, 洞自動能促進効果が減弱したことより, 以下のような仮説を考慮した。

すなわち, PDE 3 阻害により細胞内 cyclic AMP (cAMP) 濃度が増加し, cAMP 依存性プロテインキナーゼ A (PKA) が活性化し, 電位依存性の T 型 Ca チャネル, L 型 Ca チャネルが開口し, 内向き Ca イオン電流が増加する直接作用と, Cil の血管拡張作用による交感神経活性亢進に基づく間接作用により心拍数の増加, 房室結節内伝導の促進がもたらされるものと推測した。

今回の症例は, 詳細な電気生理学的検査は行っていないが, 全例 narrow QRS であり, 房室ブロック部位は房室結節内であると推測された。すなわち, 房室結節内ブロックを合併した慢性心房細動例においては, Cil は恒久型ペースメーカー植込みに代わりうる有用な治療薬と考えられた。しかしながら, 今後さらに長期に

わたる多数例での検討を要する。

結 語

房室結節内ブロックを合併した慢性心房細動例に対し, Cil はペースメーカー療法に代わりうる治療法であると考えられた。

文 献

- 1) Atarashi H *et al* : Chronotropic effect of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 : 534-539, 1998
- 2) 日高弘義ほか : cAMP-PDE 阻害薬による血管平滑筋細胞増殖抑制. *医学のあゆみ* 182 : 333-337, 1997
- 3) Naccarelli GV *et al* : Electrophysiology of phosphodiesterase inhibitors. *Am J Cardiol* 63 : 35-40A, 1989
- 4) Meissner A *et al* : Additive, effekte von milrinone und dobutamine bei schwere herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 81 : 266-271, 1992